

Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria

Johav Yael Sánchez-Villalobos et al.

Síndrome hemofagocítico en un hospital de especialidades pediátrica. Subdiagnóstico y sobrediagnóstico

José Lepe-Zúñiga et al.

Prevalencia de enfermedades alérgicas en niños con síndrome de intestino corto

Blanca María Morfin-Maciel et al.

La neurología de COVID-19

Carlos Cuevas-García et al.

Seguimiento de los pacientes después de neumonía por COVID-19. Secuelas pulmonares

Iván Chérrez-Ojeda et al.

Alteraciones inflamatorias clínicas y moleculares en enfermedad granulomatosa crónica

Ximena León-Lara et al.

Pertinencia e impertinencia de los gráficos en la investigación clínica

Rodolfo Rivas-Ruiz et al.

Epidemiología del asma en adultos. Una visión introspectiva

Claudio Alberto Salvador Parisi et al.

Infección diseminada por vacuna con bacilo de Calmette-Guérin y coinfección por SARS-CoV-2 en paciente con deficiencia de la subunidad $\beta 1$ del receptor de IL-12

Jesús Gerardo Allen-Manzur et al.

Urticaria por frío y riesgo de anafilaxia tratada con omalizumab. A propósito de un caso

Tonatiuh Ramsés Bedolla-Pulido et al.

Enfermedad de Still del adulto y el índice neutrófilo/linfocito en población mexicana. Reporte de serie de casos

Corazón Barrientos-Flores et al.

Parálisis facial periférica recurrente

Belén Gómez-González et al.

CMICA

Presidente

Dr. Eric Andrés Martínez Infante

Vicepresidente

Dr. Elías Medina Segura

Secretaría

Dra. Norma Eugenia Martínez Jiménez

Tesorero

Dr. Martín Bedolla Barajas

Comité Académico

Dra. Sandra Nora González Díaz

Dra. Alejandra Macías Weinmann

Dr. Enrique Rojas Ramos

RAM

Directora editorial

Dra. Nora Hilda Segura Méndez

(norasegura@yahoo.com)

Editora ejecutiva

Dra. Diana Andrea Herrera-Sánchez

(dianaaherrera@outlook.com)

Coeditores

Dra. Sandra Nora González Díaz

(sgonzalezdiaz@alergiashu.org,

sgonzalezdiaz@yahoo.com)

Dr. Guillermo Velázquez Sámano

(gvelazquezsamano@yahoo.com)

Editores de Sección

Dra. María Guadalupe Novales

Metodología de la Investigación

Dr. Leopoldo Santos Argumedo

Inmunología

Editores Asociados

Dr. Alfredo Arias Cruz

Dr. Alejandro Escobar Gutiérrez

Dra. Désirée Larenas Linnemann

Dr. Eleazar Mancilla Hernández

Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez

Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Comité de relaciones internacionales

Dr. Juan Carlos Ivancevich

Comité editorial internacional

Argentina

Dr. Martín Bozzola

Asociación Argentina de Alergia e Inmunopatología

Brasil

Dr. Dirceu Solé

Associação Brasileira de Alergia

e Inmunopatología

Dr. Antonio Condino Neto

Universidade de São Paulo

Chile

Dra. Paula Duarte.

Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Colombia

Dr. Mauricio Sarrazola SanJuan

Asociación Colombiana de Asma Alergia e

Inmunología

Cuba

Dra. Mirta Álvarez Castelló

Sociedad Cubana de Asma, Alergia e Inmunología

Clínica

Ecuador

John Zambrano Haboud

Sociedad Ecuatoriana de Alergia Asma e Inmunología

España

Dr. Antonio Valero Santiago

Sociedad Española de Alergia e Inmunología

Clínica

Dra. Monserrat Fernández Rivas

Hospital Clínico San Carlos

Dr. Antonio Nieto

Hospital La Fe

Estados Unidos

Dr. Juan C. Celedón

Hispanic American Allergy Asthma

& Immunology Association

Comité editorial nacional

Dra. Blanca del Río Navarro

Dra. Blanca María Morfín Maciel

Dra. Laura Berrón Ruiz



Panamá

Dr. Paulo Barrera

Asociación Panameña de

Alergología e Inmunología Clínica

Paraguay

Dra. Ana Elizabeth Buoggermini

Universidad Nacional de Asunción

Dr. Silvio Mario Espínola

Velásquez

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e

Inmunología

Dr. Ricardo Meza Brítez

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e

Inmunología

Perú

Dr. Juan Rodríguez Tafur Dávila

Sociedad Peruana de Inmunología

y Alergia

Portugal

Mário Morais-Almeida

Sociedad Portuguesa de

Alergología e Inmunología

Clínica

República Dominicana

Antonio J. Castillo V.

Sociedad Dominicana de Alergia e Inmunología

Uruguay

Dr. Juan Francisco Schuhl

Sociedad Uruguaya de Alergología

Venezuela

Dr. Mario A. Sánchez Borges

Sociedad Venezolana de Alergia, Asma

e Inmunología

Dr. Marco Antonio Yamazaki

Dr. Mario Cavazos Galván

Dra. Eunice Giselle López Rocha

Revista Alergia México, año 67, núm. 4, octubre-diciembre 2020, 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

309 The effectiveness and safety of subcutaneous immunotherapy for inhalable allergens in patients with respiratory allergies after one year of treatment

Johav Yael Sánchez-Villalobos, Chrystopherson Caballero-López, Aida Inés López-García, Daniela Rivero-Yeverino, Oswaldo Arana-Muñoz, José Sergio Papaqui-Tapia, Juan Jesús Ríos-López, Jonathan Higgins Payán-Díaz, Carlos David López-Romero, Erika Villada-Villad

316 Hemophagocytic syndrome at a pediatric specialty hospital. Underdiagnosis and overdiagnosis

José Lepe-Zúñiga, Rosa Eira Pascual, María Fernanda Jiménez-Ruiz

329 The prevalence of allergic diseases in children with short bowel syndrome

Blanca María Morfín-Macié, Silvestre García-de la Puente, Alfonso Huante-Anaya, Aurora Bojórquez-Ochoa

338 The neurology of COVID-19

Carlos Cuevas-García, Alejandra Calderón-Vallejo, Laura Berrón-Ruiz

Review article

350 Follow-up of patients after COVID-19 pneumonia. Pulmonary sequelae

Iván Chérrez-Ojeda, Laura Gochicoa-Rangel, Antonio Salles-Rojas, Hans Mautong

Inmunology

370 Clinical and molecular inflammatory alterations in chronic granulomatous disease

Ximena León-Lara, Roberto Rodríguez-D' Cid, Ricardo Rioja-Valencia, Alexandra Ayala-Alvirde, Ida Lizbeth Aliaga-Taípe, Sara Espinosa-Padilla, Lizbeth Blancas-Galicia

Research methodology

381 The relevance and irrelevance of charts in clinical research

Rodolfo Rivas-Ruiz, Ivonne Roy-García, Marcela Pérez-Rodríguez, Ricardo Berea, Jorge Moreno-Palacios, Moisés Moreno-Noguez, Lino Palacios-Cruz, Kingston Rodolfo Ureña-Wong

Brief communication

397 The epidemiology of asthma in adults. An insight

Claudio Alberto Salvador Parisi, Sergio Zunino, Marcos Las Heras, Laura Orazi, Lucrecia Bustamante, Estefanía Juszkievicz, Graciela Svetliza, Carla Ritchie, Carolina Antonietti

Clinical cases

401 Disseminated infection caused by the bacillus Calmette-Guérin vaccine and SARS-CoV-2 coinfection in a patient with IL-12 receptor β 1 subunit deficiency

Jesús Gerardo Allen-Manzur, Sara Elva Espinosa-Padilla, Jacinta Bustamante, Lizbeth Blancas-Galicia, Elizabeth Mendieta-Flores

408 Cold urticaria with risk of anaphylaxis treated with omalizumab.

A case report

Tonatiuh Ramsés Bedolla-Pulido, Juan Mariscal-Castro, Tania González-Mendoza, Jaime Morales-Romero, Martín Bedolla-Barajas

413 Adult-onset Still's disease and the neutrophil-lymphocyte index in the Mexican population. A case series report

Corazón Barrientos-Flores, Maura E. Noyola-García, Alejandra Albarrán-Sánchez, Laura Victoria Torres-Araujo, Yisela Cano-Ortega, Paolo Alberti-Minutti, Juan Carlos Anda-Garay

421 Recurrent peripheral facial nerve palsy

Belén Gómez-González, Javier González-García, Ángela Gómez-Farpón, Rafael Pardo-De la Vega, Julio Félix-Muñiz, Begoña Fernández-Martínez, Ana González-Acero, Francisco Álvarez-Caro

Contenido

Artículos originales

309 Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria a un año de tratamiento

Johav Yael Sánchez-Villalobos, Chrystopherson Caballero-López, Aida Inés López-García, Daniela Rivero-Yeverino, Oswaldo Arana-Muñoz, José Sergio Papaqui-Tapia, Juan Jesús Ríos-López, Jonathan Higgins Payán-Díaz, Carlos David López-Romero, Erika Villada-Villada

316 Síndrome hemofagocítico en un hospital de especialidades pediátrica. Subdiagnóstico y sobrediagnóstico

José Lepe-Zúñiga, Rosa Eira Pascual, María Fernanda Jiménez-Ruiz

329 Prevalencia de enfermedades alérgicas en niños con síndrome de intestino corto

Blanca María Morfín-Macié, Silvestre García-de la Puente, Alfonso Huante-Anaya, Aurora Bojórquez-Ochoa

338 La neurología de COVID-19

Carlos Cuevas-García, Alejandra Calderón-Vallejo, Laura Berrón-Ruiz

Artículo de revisión

350 Seguimiento de los pacientes después de neumonía por COVID-19. Secuelas pulmonares

Iván Chérrez-Ojeda, Laura Gochicoa-Rangel, Antonio Salles-Rojas, Hans Mautong

Inmunología

370 Alteraciones inflamatorias clínicas y moleculares en enfermedad granulomatosa crónica

Ximena León-Lara, Roberto Rodríguez-D' Cid, Ricardo Rioja-Valencia, Alexandra Ayala-Alvirde, Ida Lizbeth Aliaga-Taípe, Sara Espinosa-Padilla, Lizbeth Blancas-Galicia

Metodología de la investigación

381 Pertinencia e impertinencia de los gráficos en la investigación clínica

Rodolfo Rivas-Ruiz, Ivonne Roy-García, Marcela Pérez-Rodríguez, Ricardo Berea, Jorge Moreno-Palacios, Moisés Moreno-Noguez, Lino Palacios-Cruz, Kingston Rodolfo Ureña-Wong

Comunicación breve

397 Epidemiología del asma en adultos. Una visión introspectiva

Claudio Alberto Salvador Parisi, Sergio Zunino, Marcos Las Heras, Laura Orazi, Lucrecia Bustamante, Estefanía Juszkievicz, Graciela Svetliza, Carla Ritchie, Carolina Antonietti

Casos clínicos

401 Infección diseminada por vacuna con bacilo de Calmette-Guérin y coinfección por SARS-CoV-2 en paciente con deficiencia de la subunidad β 1 del receptor de IL-12

Jesús Gerardo Allen-Manzur, Sara Elva Espinosa-Padilla, Jacinta Bustamante, Lizbeth Blancas-Galicia, Elizabeth Mendieta-Flores

408 Urticaria por frío y riesgo de anafilaxia tratada con omalizumab.

A propósito de un caso

Tonatiuh Ramsés Bedolla-Pulido, Juan Mariscal-Castro, Tania González-Mendoza, Jaime Morales-Romero, Martín Bedolla-Barajas

413 Enfermedad de Still del adulto y el índice neutrófilo/linfocito en población mexicana. Reporte de serie de casos

Corazón Barrientos-Flores, Maura E. Noyola-García, Alejandra Albarrán-Sánchez, Laura Victoria Torres-Araujo, Yisela Cano-Ortega, Paolo Alberti-Minutti, Juan Carlos Anda-Garay

421 Parálisis facial periférica recurrente

Belén Gómez-González, Javier González-García, Ángela Gómez-Farpón, Rafael Pardo-De la Vega, Julio Félix-Muñiz, Begoña Fernández-Martínez, Ana González-Acero, Francisco Álvarez-Caro

The effectiveness and safety of subcutaneous immunotherapy for inhalable allergens in patients with respiratory allergies after one year of treatment

Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria a un año de tratamiento

Johav Yael Sánchez-Villalobos,¹ Chrystopherson Caballero-López,¹ Aída Inés López-García,¹ Daniela Rivero-Yeverino,¹ Oswaldo Arana-Muñoz,¹ José Sergio Papaqui-Tapia,¹ Juan Jesús Ríos-López,¹ Jonathan Higgins Payán-Díaz,¹ Carlos David López-Romero,¹ Erika Villada-Villada¹

Abstract

Background: Allergen-specific immunotherapy is an important therapeutic modality for the management of allergic rhinitis and allergic asthma.

Objective: To assess the effectiveness and safety of allergen-specific subcutaneous immunotherapy in patients with respiratory allergies at the University Hospital of Puebla after twelve months of treatment.

Methods: A longitudinal, sequential, analytic, quasi-experimental, prospective study. The study was carried out for twelve months with patients of both sexes, aged four to sixty-five years, diagnosed with asthma and/or rhinitis, and with sensitization to aeroallergens. The CARAT and Portnoy questionnaires were collected every two months in order to assess the effectiveness and safety respectively.

Results: 47 patients were included: 37 (78.7 %) of them were female. The average age was 29.8 years. 76.6 % of them were diagnosed with allergic rhinitis, and 23.4 % of them were diagnosed with both asthma and allergic rhinitis. The comparison of averages of the initial CARAT questionnaire against the final average by means of a student's t-test showed a t-value of -8.86 and a p-value of < 0.05. A total frequency of local adverse reactions of 19 % and systemic adverse reactions of 2.1 % was reported after 6 and 12 months of treatment.

Conclusions: The assessed scheme of immunotherapy, derived from the Mexican clinical practice guidelines of immunotherapy 2011, is effective with a desirable safety profile.

Key words: Allergen immunotherapy; Allergic rhinitis; Asthma; Treatment effectiveness

Este artículo debe citarse como: Sánchez-Villalobos JY, Caballero-López C, López-García AI, Rivero-Yeverino D, Arana-Muñoz O, Papaqui-Tapia JS, et al. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria a un año de tratamiento. Rev Alerg Mex. 2020;67(4):309-315

ORCID

Johav Yael Sánchez-Villalobos, 0000-0002-3912-732X; Chrystopherson Caballero-López, 0000-0001-9003-3006; Aída Inés López-García, 0000-0002-6737-5566; Daniela Rivero-Yeverino, 0000-0002-7586-2276; Oswaldo Arana-Muñoz, 0000-0002-0714-8329; José Sergio Papaqui-Tapia, 0000-0003-4066-5413; Juan Jesús Ríos-López, 0000-0002-0769-1575; Jonathan Higgins Payán-Díaz, 0000-0001-8729-6710; Carlos David López-Romero, 0000-0001-8125-3349; Erika Villada-Villada, 0000-0002-7670-6355.



Resumen

Antecedentes: La inmunoterapia específica con alérgenos es una importante modalidad terapéutica para el manejo de la rinitis y asma alérgica.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea con alérgenos en pacientes con alergia respiratoria del Hospital Universitario de Puebla posterior a 12 meses de tratamiento.

Métodos: Estudio longitudinal, secuencial, analítico, cuasiexperimental, prolectivo. Durante 12 meses se incluyeron pacientes con asma o rinitis, sensibilizados a aeroalérgenos, de cuatro a 65 años y de ambos sexos; bimensualmente se recolectaron los cuestionarios CARAT y Portnoy para evaluar la eficacia y seguridad, respectivamente.

Resultados: Se incluyeron 47 pacientes, 37 (78.7 %) mujeres. La edad promedio fue de 29.8 años. El 76.6 % tuvo diagnóstico de rinitis alérgica y 23.4 % de asma y rinitis alérgica. Al comparar el promedio del CARAT inicial contra el promedio final mediante prueba de t de Student se obtuvo un valor de -8.86 y $p < 0.05$. Se reportó una frecuencia total de reacciones adversas locales de 19 % y de reacciones adversas sistémicas de 2.1 % a los seis y 12 meses del tratamiento.

Conclusiones: El esquema de inmunoterapia evaluado, derivado de la Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011, es eficaz con un conveniente perfil de seguridad.

Palabras clave: Inmunoterapia con alérgenos; Rinitis alérgica; Asma; Eficacia del tratamiento

Abreviaturas y siglas

CARAT, Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test
IgG4, inmunoglobulina
IL, interleucina

ITA, inmunoterapia específica con alérgenos
LcTreg, linfocitos T reguladores

Antecedentes

El incremento en la prevalencia de las enfermedades respiratorias de etiología alérgica, como el asma y la rinitis, ha condicionado el desarrollo de diferentes modalidades terapéuticas que abarcan las siguientes áreas: medidas preventivas, manejo farmacológico y tratamiento etiológico con inmunoterapia específica con alérgenos (ITA). Esta última consiste en la aplicación de dosis gradualmente incrementadas de extractos alérgicos y es considerada como la única medida terapéutica que tiene la capacidad de modificar el curso de la enfermedad alérgica.^{1,2,3,4,5,6,7,8}

La ITA promueve el desarrollo de mecanismos efectores que conllevan hacia la inmunotolerancia, lo que implica cambios en la respuesta específica por parte de los linfocitos T (LcT), B (LcB) y en los umbrales de activación de las células efectoras. Entre los efectos inmediatos observados desde la primera inyección se encuentra la supresión relacionada con la degranulación de mastocitos y basófilos,

así como el incremento progresivo de interleucina (IL) 10, acompañado a su vez por disminución en la reacción tardía inducida por el alérgeno. Los aumentos en la producción de IL-10 y la regulación de la respuesta tardía se continúan secuencialmente por la acentuación de los niveles séricos de inmunoglobulina (Ig) G4 entre la sexta y octava semana posterior a la administración de ITA, alcanzando un pico máximo a las 16 semanas junto con la supresión de la respuesta temprana.

Inicialmente se pensó que la función de los anticuerpos IgG era solo bloquear la activación de los mastocitos y basófilos compitiendo con la IgE por los alérgenos. Recientemente se ha propuesto que la IgG4 puede inhibir la presentación de antígenos alérgicos mediada por CD23 a los LcT. La ITA induce un estado de tolerancia alérgica alterando la memoria alérgeno-específica, así como la respuesta de los LcT y B hacia los alérgenos, con

la participación de los linfocitos T reguladores (Lc-Treg) y de la IL-10. Se sabe que la ITA logra inducir el desarrollo y activación de LcTreg CD4+ CD25+ productores de IL-10 con capacidad reguladora, por lo que la estimulación de LcTreg es considerada el evento cardinal de la inmunoterapia. Además, se ha demostrado que se produce un incremento inicial de IgE sérica específica durante los primeros meses del tratamiento procediendo con un descenso subsecuente y gradual de la misma tras su administración de forma prolongada. De este modo, la ITA cumple una importante función en el tratamiento de la patología alérgica modulando al sistema inmunitario, reduciendo la gravedad clínica de la enfermedad, modificando la necesidad de tratamiento farmacológico e, incluso, previniendo nuevas sensibilizaciones.^{2,9,10,11,12,13}

La eficacia clínica de la inmunoterapia subcutánea con alérgenos (ITSC) puede ser valorada con parámetros clínicos mediante el uso de cuestionarios validados, tal es el caso del Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT) que permite objetivar numéricamente el control de los síntomas de rinitis o asma, habiéndose demostrado confiable y sensible al cambio en el control de los síntomas con el paso del tiempo.^{14,15} En cuanto a la evaluación de la seguridad de la ITSC, una de las escalas útiles es el método Portnoy, herramienta que valora las reacciones adversas asociadas con la ITA mediante una puntuación del 0 al 6, asignando un valor numérico a las reacciones adversas tanto locales como sistémicas acorde con su gravedad.

Se ha reportado asociación significativa entre la presencia de reacciones adversas locales múltiples, así como de eventos sistémicos previos con el riesgo de cursar con efectos adversos sistémicos tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento, por lo que se sugiere seguimiento estrecho del paciente que manifieste este tipo de reacciones adversas.^{16,17,18} Tomando en cuenta los distintos antecedentes previamente comentados, la Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011 refiere que la duración de la inmunoterapia debe mantenerse el tiempo suficiente para obtener eficacia clínica a largo plazo, aun después de haber interrumpido el tratamiento. Se menciona también que la fase de mantenimiento, determinada por la dosis mensual efectiva de extractos alérgicos que disminuya los síntomas y la necesidad de medicamentos sin reacciones ad-

versas, tiene mayor eficacia a mayores dosis de los alérgenos administrados, con una calidad de evidencia alta.¹⁸ Justificamos el desarrollo de la presente investigación, dando seguimiento a los resultados de un reciente estudio publicado sobre la seguridad y eficacia de los efectos clínicos inmediatos presentados durante la fase de inducción del esquema de ITA utilizado en el Hospital Universitario de Puebla, siendo de sumo interés conocer que los efectos clínicos tardíos derivados de los múltiples mecanismos inmunológicos producidos por la administración del tratamiento durante el primer año, se mantienen a lo largo de la fase de mantenimiento, momento en que el paciente se encuentra aplicándose dosis altas de alérgenos y con una menor o nula necesidad de medicamentos.

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad tras un año de tratamiento con inmunoterapia específica subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con diagnóstico de alergia respiratoria en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla.

Métodos

Se realizó un estudio longitudinal, secuencial, analítico, cuasiexperimental y prolectivo. Se incluyeron los pacientes del proyecto de investigación *Eficacia y seguridad de inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria* del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, Puebla, con edades comprendidas entre cuatro y 65 años, de uno y otro sexo, en un periodo de tiempo de 12 meses, con diagnóstico de asma o rinitis alérgica, con evidencia de sensibilización a aeroalérgenos mediante pruebas de punción cutánea o IgE sérica específica y que aceptaron iniciar tratamiento con inmunoterapia subcutánea, utilizando extractos alérgicos mexicanos de Allergomex[®], tanto para las pruebas cutáneas como para la ITA.

La evaluación de la eficacia se realizó en términos de la modificación favorable y significativa de la puntuación de control clínico del cuestionario CARAT, mientras que la seguridad se evaluó mediante el cuestionario de reacciones adversas de Portnoy.

Se realizaron las mediciones al inicio del tratamiento con ITA y después bimensualmente hasta

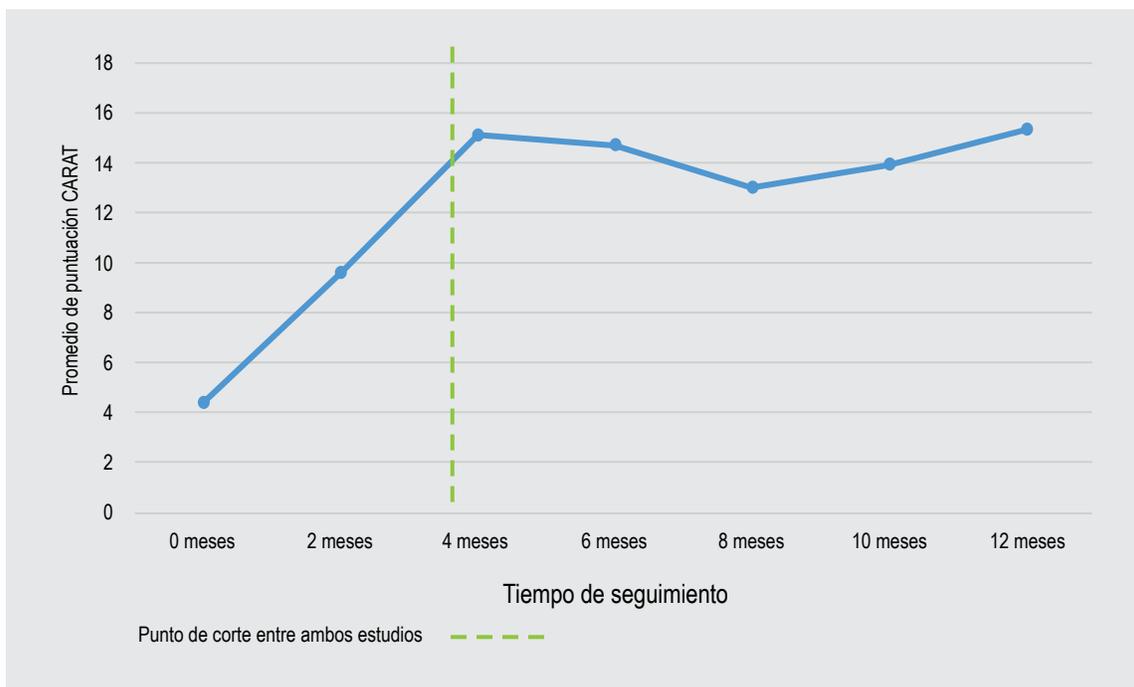


Figura 1. Eficacia de inmunoterapia subcutánea para alergia respiratoria evaluada por puntuación de cuestionario CA-RAT.

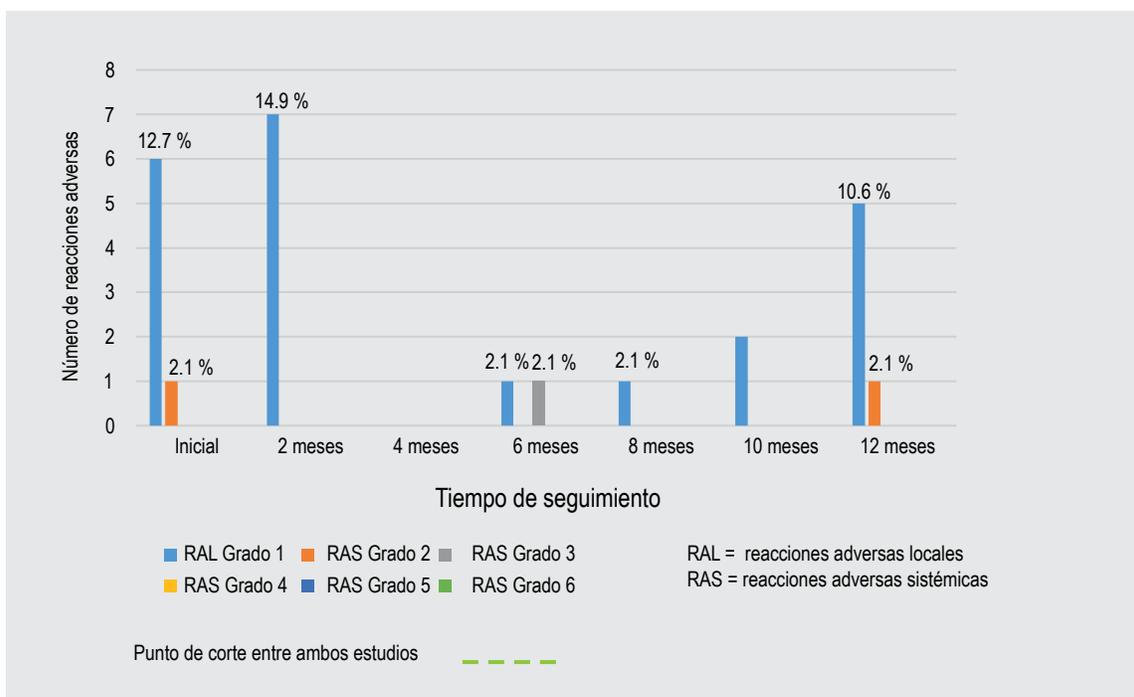


Figura 2. Reacciones adversas locales y sistémicas asociadas con inmunoterapia subcutánea evaluadas por método Portnoy.

completar un año de seguimiento, calculando comparación de promedios por prueba t de Student, considerando al valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

El presente trabajo estuvo orientado por el Reglamento para Investigación en Seres Humanos, derivado de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. El protocolo de investigación fue revisado y autorizado para su ejecución por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario de Puebla, y se obtuvo consentimiento informado firmado por parte de todos los pacientes o tutores legales.

Resultados

Se incluyeron 47 pacientes, que constituyeron una muestra suficiente posterior al cálculo de la estimación de una media, ajustada a una proporción máxima de 20 % de pérdidas. Del total de la muestra, 37 (78.7 %) fueron mujeres. La edad promedio fue de 29.8 ± 16.6 años. El 23.4 % ($n = 11$) de los pacientes presentó diagnóstico de asma y rinitis alérgica, mientras que 76.6 % ($n = 36$) cursó únicamente con diagnóstico de rinitis alérgica. Los promedios de las puntuaciones del cuestionario CARAT inicial y bimensuales se muestran en la figura 1; al comparar la puntuación inicial con el de la última medición mediante prueba de t para muestras relacionadas se obtuvo un valor de t de -8.86 y un valor de $p < 0.05$. Se reportó una incidencia de reacciones adversas locales de 19 % ($n = 9$), de las cuales todas fueron grado 1 (eritema > 3 cm de diámetro o formación de pápula). Desde el inicio del esquema de la ITA se obtuvo una frecuencia de reacciones adversas locales de 46.6 % (figura 2). El promedio de estas reacciones adversas al inicio de la ITA fue de 15.25 %, mientras que a los 12 meses de seguimiento fue de 10.6 %. Solo se reportó una reacción adversa sistémica grado 3 (exacerbación de síntomas nasales) y grado 2 (urticaria) en el sexto y doceavo mes, respectivamente.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, el esquema de inmunoterapia administrado en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla demostró ser eficaz utilizando un método de evaluación validado y estandarizado

como el CARAT, ya implementado anteriormente.^{14,15,17} Llama la atención que en el presente estudio, en comparación a lo publicado sobre la fase de inducción,¹⁹ a partir del cuarto mes de tratamiento se observó una discreta y paulatina disminución de la puntuación CARAT, lo que podría explicarse por el periodo de administración de la ITA y el uso inicial del tratamiento farmacológico; sin embargo, posteriormente se observó un incremento significativo de la puntuación a partir del octavo mes de seguimiento, lo que puede deberse al mayor grado de desensibilización alérgica, caracterizado por un aumento de anticuerpos bloqueadores IgG4, citocinas antiinflamatorias como IL-10 y una marcada disminución de LsTh2.¹³

La frecuencia de reacciones adversas locales desde el inicio del esquema de ITA demostró un grado de seguridad similar al mencionado en la literatura.^{19,20} En el estudio inicial se observó una mayor frecuencia de reacciones adversas locales a la ITA durante los primeros cuatro meses del esquema, en comparación con los últimos ocho meses analizados, lo cual se relaciona con lo reportado en la literatura.¹⁹ Hubo una mayor presentación de reacciones adversas sistémicas durante el desarrollo del presente estudio, sin embargo, ninguna grave, según los criterios sugeridos por la Organización Mundial de Alergia.¹⁶

Los presentes resultados concuerdan con los de revisiones sistemáticas previas, en las que se ha demostrado que la inmunoterapia subcutánea reduce en forma importante los datos clínicos de asma o rinitis alérgica, con cambios significativos en los cuestionarios de evaluación de síntomas y con bajo riesgo de reacciones adversas.^{21,22}

Conclusiones

Los resultados demuestran que la fase de mantenimiento del esquema de inmunoterapia subcutánea utilizado en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, basado en la Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011, tiene un perfil de eficacia y seguridad significativamente adecuado para el manejo del asma o rinitis alérgica.

Con esto reafirmamos la importancia de seguir los lineamientos nacionales e internacionales sobre las recomendaciones del uso de ITA, con el fin de brindar un óptimo tratamiento basado en evidencia científica.

Referencias

1. Eifan AO, Calderón M, Durham S. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;13(11):1543-1556. DOI 10.1517/14712598.2013.844226
2. Roche A, Wise S. Subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(Suppl 2):51-54. DOI: 10.1002/alar.21382
3. Moral AJ, Carretero P, Mateo MB, et al. Principales alérgenos de interior. En: Dávila IJ, Jáuregui I, Olaguibel JM, Zubeldía J, editores. *Tratado de alergología.* España: Ergon; 2016.
4. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, Fernández-Vega M, Del Río-Navarro BE, et al. Guía Mexicana del Asma 2017. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(Supl 1):s11-s128. DOI: 10.29262/ram.v64i0.272
5. Global Initiative for Asthma [internet]. Wisconsin: Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2020. Disponible en: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_wms.pdf
6. Larenas-Linnemann D, Mayorga-Butrón JL, Sánchez-González A, Ramírez-García A, Medina-Ávalos M, Figueroa-Morales MA, et al. ARIA México 2014. Adaptación de la guía de práctica clínica ARIA 2010 para México. Metodología ADAPTE. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(Supl 1):S3-S116. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/download/52/69>
7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63(Suppl 86):8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
8. 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
9. Nelson HS. Injection immunotherapy for inhalant allergens. En: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, editores. *Middleton's allergy principles and practice.* EE. UU.: Elsevier; 2014.
10. Cardona R, Rojas W. Mecanismos básicos de las alergias. En: Rojas W, Anaya JM, Gómez LM, Aristizábal BH, Cano LE, Lopera D, editores. *Inmunología de Rojas.* Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas Fondo Editorial; 2015.
11. Martín-Muñoz M, Pineda F, Muiños T, Fontan M, Nevot S, Bosque M, et al. Changes in IL-10 and specific antibodies associated to successful Dermatophagoides pteronyssinus immunotherapy in children during the first year of treatment. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(1):4-10. DOI: 10.1016/j.aller.2011.12.005
12. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):1-12. DOI: 10.1186/s40413-015-0063-2
13. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):1485-1498. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.010
14. Azevedo P, Correia de Sousa J, Bousquet J, Bugalho-Almeida A, Del Giacco SR, Demoly P, et al. Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT): dissemination and applications in primary care. *Prim Care Respir J.* 2013;22(1):112-126. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00012
15. Fonseca JA, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, Azevedo L, As-Sousa A, Branco-Ferreira M, et al. Validation of a questionnaire (CARAT10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma. *Allergy.* 2010;65(8):1042-1048. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02310.x
16. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: the World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):569-574. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.060
17. Álvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2006;61(Suppl 82):1-20. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01219_1.x

18. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell JA, Del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N, Cruz A, Estrada A, et al. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. *Rev Alerg Mex.* 2011;58(1):16-21. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-guia-mexicana-practica-clinica-inmunoterapia-X0002515111209882>
19. Valle-Rodríguez F, López-García AI, Rivero-Yeverino D, Caballero-López CG, Papaqui-Tapia JS, Ruíz-Márquez IP, et al. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(3):301-307. DOI: 10.29262/ram.v66i3.617
20. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA, Rodríguez-Pérez N, Rodríguez-González M, Arias-Cruz A, Blandón-Vijil V, et al. GUIMIT 2019, Guía Mexicana de Inmunoterapia. Guía de diagnóstico de alergia mediada por IgE e inmunoterapia aplicando el método ADAPTE. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(Supl 1):1-105. DOI: 10.29262/ram.v66i5.631
21. Erekosima N, Suárez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Segal JB, Lin SY, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope.* 2014;124(3):616-627. DOI: 10.1002/lary.24295
22. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(8):CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.pub2

Hemophagocytic syndrome at a pediatric specialty hospital. Underdiagnosis and overdiagnosis

Síndrome hemofagocítico en un hospital de especialidades pediátrica. Subdiagnóstico y sobrediagnóstico

José Lepe-Zúñiga,¹ Rosa Eira Pascual,¹ María Fernanda Jiménez-Ruiz¹

Abstract

Background: The hemophagocytic syndrome is a serious complication of several systemic illnesses.

Objective: To define the characteristics of the hemophagocytic syndrome at a pediatric specialty hospital in Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, Mexico; incidences, underdiagnosis and overdiagnosis, associated conditions, treatment, and prognosis were included.

Methods: 214 cases of probable hemophagocytic syndrome that were seen between January 2011 and May 2019 were analyzed. 26 patients diagnosed with hemophagocytic syndrome and 188 cases with suspicion of this entity and/or ferritin > 500 ug/L were included. The cases that met four or more criteria of the HFS (Histiocyte Society, 2004) were included in this study.

Results: Thirty-five cases were validated (fourteen were previously diagnosed, nine had suspicion, and twelve had ferritin > 500 µg/L). Neither twelve out of 26 of the cases that were previously diagnosed (46.2 % overdiagnosed). Of the 35 validated cases, 21 hadn't been diagnosed (60% underdiagnosed) met the diagnostic criteria of the HFS. The annual occurrence was of 2.0/1000 egresses. The Epstein-Barr virus was involved in 42% of the cases. The overall mortality was of 80%.

Conclusions: Hemophagocytic syndrome had been significantly underdiagnosed and overdiagnosed at the analyzed hospital. The clinical features allow early suspicion, diagnosis, and treatment. Specific and non-specific illnesses that were associated to hemophagocytic syndrome were identified.

Key words: Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Hemophagocytic syndrome; Immune chaos; Macrophage activation syndrome

Este artículo debe citarse como: Lepe-Zúñiga J, Pascual RE, Jiménez-Ruiz MF. Síndrome hemofagocítico en un hospital de especialidades pediátrica. Subdiagnóstico y sobrediagnóstico. Rev Alerg Mex. 2020;67(4):316-328

ORCID

José Lepe-Zúñiga, 0000-0002-3329-7731, Rosa Eira Pascual, 0000-0003-0374-0998, María Fernanda Jiménez-Ruiz, 0000-0001-9803-7802

¹Secretaría de Salud del Estado de Chiapas, Centro Regional de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Pediátricas, Chiapas, México

Correspondencia: José Lepe-Zúñiga.
joselepe36@Hotmail.com

Recibido: 2020-05-28
Aceptado: 2020-08-15
DOI: 10.29262/ram.v67i4.759



Resumen

Antecedentes: El síndrome hemofagocítico es una complicación grave que se observa en diversos padecimientos sistémicos.

Objetivo: Conocer las características del síndrome hemofagocítico en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México; se incluyó incidencia, subdiagnóstico y sobrediagnóstico, padecimientos asociados, tratamiento y pronóstico.

Métodos: Se analizaron 214 casos probables de síndrome hemofagocítico atendidos entre enero de 2011 y mayo de 2019. Se incluyeron 26 pacientes con diagnóstico de síndrome hemofagocítico y 188 en los que se sospechaba esta entidad o con ferritina > 500 µg/L. Los casos en los que se cumplieron cuatro o más criterios de la Sociedad del Histiocito fueron incluidos en el estudio.

Resultados: Se validaron 35 casos (14 con diagnóstico previo, nueve con sospecha y 12 con ferritina > 500 µg/L). No cumplieron con los criterios de la Sociedad del Histiocito, 12 casos diagnosticados previamente (sobrediagnóstico de 46.2%). De los 35 validados, 21 no habían sido diagnosticados (subdiagnóstico de 60 %). La incidencia anual fue de 2.0/1000 egresos. El virus Epstein-Barr estuvo involucrado en 42 % de los casos. La mortalidad representó 80 %.

Conclusiones: El síndrome hemofagocítico fue subdiagnosticado y sobrediagnosticado en el hospital estudiado. Las características clínicas permiten sospecharlo, diagnosticarlo y tratarlo oportunamente. Se identificaron padecimientos específicos y no específicos asociados a síndrome hemofagocítico.

Palabras clave: Linfocitosis hemofagocítica; Síndrome hemofagocítico; Síndrome de activación de macrófagos; Caos inmunitario

Abreviaturas y siglas

ARJ, artritis reumatoide juvenil

CIVD, coagulación intravascular diseminada

DMIO, dermatomiositis

HEP, Hospital de Especialidades Pediátricas

IDP, probable inmunodeficiencia primaria

LLA, leucemia aguda linfoblástica

LNH, linfoma no Hodgkin

SHF, síndrome hemofagocítico

VEB, virus de Epstein-Barr

Antecedentes

El síndrome hemofagocítico (SHF), descrito inicialmente como linfocitosis hemofagocítica en 1939,¹ es un conjunto de signos y síntomas derivados de la hiperactivación descontrolada del sistema inmunitario que puede presentarse como un problema clínico primario de naturaleza genética o como una complicación grave asociada a diversas patologías sistémicas adquiridas, incluyendo neoplasias, padecimientos infecciosos y enfermedades autoinmunes. En estas últimas se le conoce como síndrome de activación de macrófagos, síndrome del histiocito activado o tormenta de citocinas.^{2,3} De acuerdo con el criterio diagnóstico propuesto por la Sociedad del Histiocito en 2004,⁴ el síndrome se identifica cuando un paciente presenta alteraciones moleculares genéticas específicas o cuando el paciente presenta

cuando menos cinco de ocho criterios clínicos y de laboratorio (cuadro 1). Su diagnóstico preciso y tratamiento oportunos son muy importantes, ya que el desarrollo de este síndrome en cualquier paciente ensombrece claramente el pronóstico determinando alta mortalidad.⁵ Dada la gravedad del SHF, existe, por un lado, la tendencia a sobrediagnosticarlo y, por otro, su desconocimiento determina que no se diagnostique oportunamente (subdiagnóstico). Ambos fenómenos tienen un impacto negativo sobre el costo, la calidad y la eficiencia de la atención médica pediátrica.

En el Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas (HEP) no existe información acerca de las características clínicas y de laboratorio ni de los padecimientos primarios relacionados con el SHF; también se desconoce qué tanto

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de síndrome hemofagocítico (SHF)*

A. Diagnóstico molecular consistente con síndrome hemofagocítico

B. Cumplir con cinco de los ocho criterios siguientes:

1. Fiebre
2. Esplenomegalia
3. Bicitopenia (\geq dos de las tres líneas)
 - Hemoglobina (< 9.0 g/dL)
 - Plaquetas ($< 100\ 000/\mu\text{L}$)
 - Neutrófilos ($< 1000/\mu\text{L}$)
4. Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia
 - Triglicéridos en ayunas (≥ 3.0 mmol/L, ≥ 265 mg/dL)
 - Fibrinógeno (< 150 mg/dL)
5. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos
6. Ferritina (≥ 500 $\mu\text{g/L}$)
7. Actividad citotóxica natural (*natural killer*) baja o ausente
8. sCD25r (receptor soluble de IL-2 ≥ 2400 UI/mL)

*Sociedad del Histiocito 2004⁴

Nota: Los requisitos 7 y 8 no son estudiados en el Hospital de Especialidades Pediátricas, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

se ha sub y sobrediagnosticado. El conocimiento de estas variables es esencial para la mejora de su tratamiento y pronóstico.

Objetivos

Determinar los aspectos relativos a la realidad clínica del SHF en el estado de Chiapas, México, haciendo énfasis en conocer su incidencia real, la fracción de pacientes sub y sobrediagnosticados, las frecuencia de SHF primario y secundario, sus características clínicas y de laboratorio, los diagnósticos asociados, tratamiento y mortalidad. Esta información nos permitirá difundir los requerimientos diagnósticos, los criterios clínicos y de laboratorio, así como el entorno patológico, para que el médico se familiarice con las peculiaridades del SHF y contribuya al diagnóstico preciso y tratamiento oportuno de esta entidad y así coadyuvar a disminuir su mortalidad.

Métodos

El presente estudio observacional retrospectivo se realizó con los pacientes admitidos de enero de 2011 a mayo de 2019 en el HEP, para lo cual se empleó un modelo de serie de casos. El universo de estudio fueron todos los casos que pudieron identificarse y validarse en el HEP en el periodo referido.

Para reunir y analizar el mayor número posible de casos de SHF en esas fechas, se elaboró inicial-

mente una relación de “casos probables” a partir de tres fuentes:

- Registros hospitalarios electrónicos de casos en los cuales se estableció formalmente el diagnóstico de SHF, linfocitosis hemofagocítica o síndrome de activación de macrófagos.
- Registros similares en los cuales aparecía cualquiera de los mismos términos en alguna parte del expediente, pero que no se consignara alguno de ellos como diagnóstico definitivo.
- Registro electrónico de las determinaciones de ferritina en el laboratorio con resultado superior a 500 $\mu\text{g/L}$ en el mismo periodo.

A continuación, se revisó el expediente clínico de cada caso probable para validar, rechazar o calificar cada uno como SHF conforme los criterios diagnósticos establecidos.

Las fuentes primarias de los datos fueron los expedientes clínicos electrónicos del Sistema de Gestión Hospitalaria del HEP y las bases de datos electrónicas de los exámenes de laboratorio que se efectúan en el HEP (Athenea).

Casos validados (criterio diagnóstico)

Para validar el diagnóstico de SHF y dado que dos de los parámetros (sCD25R y actividad citotóxica de las

células *natural killer*) incluidos en los criterios diagnósticos establecidos en 2004 por la Sociedad del Histiocito⁴ no se determinan en el HEP, en lugar de requerir cinco de ocho criterios, se empleó el criterio modificado de satisfacer cuando menos cuatro de los mismos parámetros en un paciente hospitalizado con un padecimiento sistémico grave.

Casos sobre y subdiagnosticados

Los casos previamente diagnosticados como SHF que fueron rechazados como tales en la validación constituyeron los casos sobrediagnosticados y los casos que no habían sido reconocidos previamente como SHF, pero que cumplían los criterios diagnósticos, fueron calificados como casos subdiagnosticados. Estos últimos se sumaron a los validados para efecto del análisis.

Variables incluidas en el análisis

De los expedientes de todos los casos identificados y validados como SHF, se recabaron, entre otros, los datos demográficos, los del cuadro clínico en términos genéricos y específicos relacionados con los criterios diagnósticos de SHF, los parámetros sanguíneos y bioquímicos correspondientes al momento del diagnóstico, los diagnósticos primarios y secundarios asociados, el tratamiento y el resultado de este (motivo del alta). Los datos se recolectaron en una hoja electrónica de Excel[®] (Microsoft Corp.).

Análisis de datos

Los datos se analizaron con las opciones estadísticas de Excel. Los resultados de las variables cualitativas se presentan en porcentajes y las cuantitativas como media con intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %).

Resultados

Casos probables

La relación de casos probables quedó integrada por 214 casos, 26 casos diagnosticados con SHF durante la hospitalización y 188 en los que el diagnóstico se propuso como posibilidad, sin que se le hubiera dado seguimiento o con cuantificación de ferritina > 500 µg/L asociada a un padecimiento sistémico grave.

Casos validados

La relación final de casos validados quedó constituida por 35 casos que cumplían con el criterio diagnóstico: 14 de la relación original con diagnós-

tico de SHF, nueve que se habían reconocido como probable SHF, a quienes incluso se había indicado tratamiento, pero no se registró el diagnóstico; y 12 casos adicionales identificados como resultado de la presente pesquisa a través de una determinación de ferritina > 500 µg/L.

Casos sobrediagnosticados

Doce de los 26 casos (46.2 %) diagnosticados originalmente como SHF en el periodo de estudio no cumplieron con el criterio diagnóstico. El diagnóstico en cinco de los 12 casos se basó principalmente en la presencia de hemofagocitos en médula ósea o un valor de ferritina > 500 µg/L (sin considerar las transfusiones concurrentes); cinco tenían esplenomegalia y bicitopenia, pero solo dos cursaban con neutropenia. Únicamente uno tenía triglicéridos > 265 mg/dL y ninguno tenía fibrinógeno < 100 mg/dL.

Casos subdiagnosticados

Los 21 casos validados a partir de los casos probables y aquellos con ferritina superior a 500 µg/L constituyeron los casos subdiagnosticados. Todos cumplieron con el criterio diagnóstico establecido, no eran receptores crónicos de transfusiones y cursaban con un proceso inflamatorio/infeccioso severo. Es posible que en los casos con ferritina elevada también se haya pensado en la posibilidad de SHF y por ello se solicitaran las demás pruebas necesarias para diagnóstico. Sin embargo, la posibilidad diagnóstica no se anotó en el expediente.

Cumplimiento de los criterios diagnósticos

En el grupo final de 35 casos de SHF, siete pacientes cumplieron con cuatro criterios (20 %), 22 con cinco (63 %) y seis con seis (17 %). El grado de cumplimiento de la serie con cada criterio varió desde 47 a 100 % (cuadro 2). Se presentan los criterios de bicitopenia y de fibrinógeno y triglicéridos desglosados para apreciar la diferencia de frecuencia entre los subcomponentes.

Incidencia

El diagnóstico de SHF se ha sospechado con creciente frecuencia a partir de 2008, año en que el HEP inició operaciones regulares, hasta alcanzar un máximo de 30 sospechas en 2018. La tasa promedio de sospechas por cada 1000 egresos entre 2011 y 2018 fue de 8.4 (mín.-máx. 5.0-15.6). La incidencia

anual de sospechas entre estos años siguió una curva polinómica ascendente con $R^2 = 0.7651$, $p < 0.05$ (figura 1). A la par del aumento en sospechas se observó un incremento de casos validados (*a posteriori*, a través del presente estudio), constituidos por la suma de casos diagnosticados y no diagnosticados durante el internamiento (figura 2). La tasa promedio de casos verificados por cada 1000 egresos por año para el mismo periodo fue de 2.0 (mín.-máx. 0.4-5.2). La incidencia anual de casos verificados también siguió una curva polinómica ascendente con $R^2 = 0.6907$ ($p < 0.05$), muy similar a la observada con las sospechas (figura 2).

El incremento en la sospecha también trajo consigo el sobrediagnóstico de casos, ya que solo 46 % de los casos diagnosticados de 2011 a 2018 como SHF cumplían con los criterios diagnósticos. La sospecha no ha sido un fenómeno generalizado en la comunidad médica, ya que a la par del sobrediagnóstico se identificó un número significativo de casos no diagnosticados (subdiagnóstico 12/35 casos, 34 % de la serie), a pesar de haber existido elementos clínicos y de laboratorio para su diagnóstico (figura 2).

Características generales

- **Sexo.** Se observó un predominio de casos del sexo femenino sobre el masculino, con una relación M:F de 0.84, comparada con la relación observada en egresos hospitalarios de 1:1.7, sin embargo, la diferencia no fue significativa.
- **Edad.** La media para los casos fue de 5.4 años (IC 95 % = 3.7-7.1) y no existió diferencia de edad entre hombres y mujeres.
- **Tiempo de evolución.** El tiempo promedio de evolución para los casos fue de 30.7 días (IC 95 % = 31-40). A pesar de lo restringido del IC, el tiempo de evolución varió ampliamente en los casos considerados individualmente, dependiendo de la patología primaria asociada; así, los casos con afecciones agudas (como la sepsis) evolucionaron en menos de 10 días y los casos de infecciones o inflamatorios crónicos estuvieron entre los más tardíos. La mayor parte de los restantes correspondieron a patologías de evolución intermedia (malignidad, autoinmunidad, infecciones subagudas, etcétera).
- **Características clínicas relacionadas.** El 100 % de los pacientes presentó fiebre como manifestación principal del cuadro clínico. No existieron

Cuadro 2. Cumplimiento de cada criterio diagnóstico de síndrome hemofagocítico

Criterio	%	n
Fiebre	100	35/35
Ferritina (> 500 µg/L)	100	33/33
Bicitopenia	94.3	33/35
Anemia (< 9.0 g/dL)	80.0	28/35
Trombocitopenia (< 100 000/µL)	94.3	33/35
Neutropenia (< 1000/µL)	57.1	20/35
Fibrinógeno o triglicéridos	94.3	33/35
Triglicéridos (≥ 3.0 mmol/L; ≥ 265 mg/dL)	82.0	27/33
Fibrinógeno (< 150 mg/dL)	47.1	16/34
Esplenomegalia	74.3	26/35
Hemofagocitos en médula ósea	58.3	14/24

datos suficientes (intensidad, duración, etcétera) en todos los expedientes para caracterizar la fiebre en forma sistemática. Adicionalmente, se registró el aparato o sistema principal involucrado durante el periodo de diagnóstico. Las alteraciones del aparato digestivo fueron las más frecuentes (68.6 %), seguidas de respiratorias (37.1), de hemostasia (22.9 %) y neurológicas (14.3 %). Los pacientes también presentaron esplenomegalia (74.3 %) y sangrado activo (45.7 %).

Exámenes de laboratorio

En el cuadro 3 se presenta el resultado de los exámenes de laboratorio correspondientes al momento de la sospecha o diagnóstico de SHF. En ellos, además de lo requerido en el criterio diagnóstico, llamó la atención los valores medios de ferritina, muy superiores a > 500 µg/L, y el involucramiento hepático, que conformó un síndrome colestásico.

Las alteraciones hepáticas se consideraron como componente de una patología primaria no hepática o como participación del hígado en el mismo SHF, por lo que, con excepción de estudiar la posibilidad de infección por virus de Epstein-Barr (VEB), solo se exploró la posible participación de otros virus hepatotropos en una tercera parte de los casos y únicamente se obtuvo positividad en casos aislados (cuadro 4).

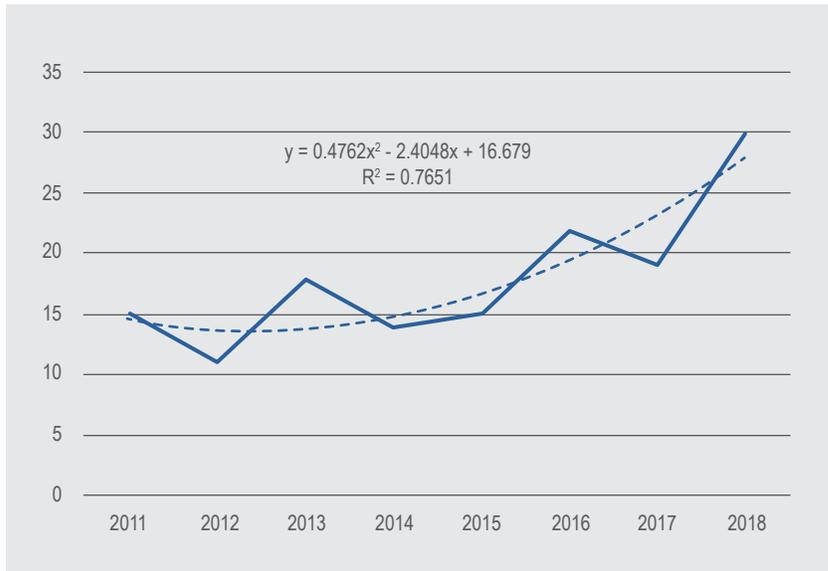


Figura 1. Incidencia anual de casos en los que se sospechó síndrome hemofagocítico por 1000 egresos. Hospital de Especialidades Pediátricas, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, 2011-2018.

Diagnósticos asociados

En los 35 casos de SHF se establecieron 82 diagnósticos (2.34 por paciente). En el cuadro 5 se presentan los diagnósticos asociados a los casos de SHF, tanto específicos o primarios como genéricos o sindromáticos. La infección aguda por VEB fue el diagnóstico específico asociado a SHF más prominente, ya que se observó en 42 % de los pacientes con SHF (dos de ellos con infección crónica activa por VEB). En la mayor parte de los casos asociados al virus VEB, la in-

fección fue el problema primario predominante, pero también se presentó como asociado a hepatitis viral, leucemia aguda linfoblástica (LLA) y salmonelosis.

El segundo diagnóstico específico relevante fue el de probable inmunodeficiencia primaria (IDP) que se asoció a SHF en 17 % de los casos. En tres lactantes con SHF se encontró evidencia de inmunodeficiencia primaria: en uno de ellos se documentó enfermedad de Griscelli y falleció sin estudios moleculares; el segundo cursó con neutropenia se-

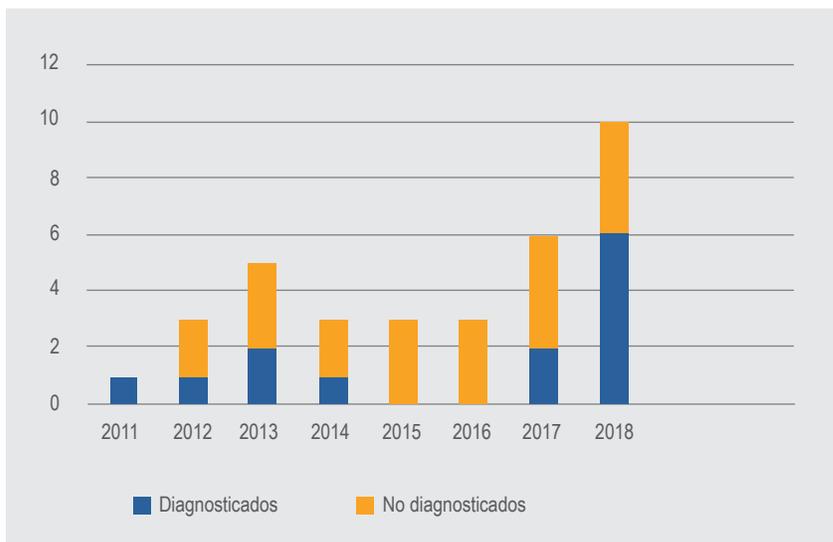


Figura 2. Incidencia anual de casos validados de síndrome hemofagocítico. Hospital de Especialidades Pediátricas, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, 2011-2018.

vera, sepsis y coagulación intravascular diseminada (CIVD) y falleció. El tercer paciente presentaba candidiasis oral, alteraciones dentales, desnutrición severa, sepsis y cuadro sugestivo de síndrome Pappin-Lefèvre; el padre solicitó alta voluntaria, por lo cual no se realizaron los estudios moleculares. Otros tres casos se consideraron idiopáticos al no poder establecer una patología primaria. Este grupo constituyó el grupo de SHF primario o de base genética y se asumió que la presunción diagnóstica de IDP fue correcta; la relación de SHF secundario:primario fue de 29:6. Todos estos casos se encuentran incluidos en el cuadro 5. Los demás diagnósticos primarios detallados en el cuadro no se asociaron con una frecuencia que llamara la atención, incluyendo los padecimientos autoinmunes, clásicamente asociados a SHF o síndrome de activación de macrófagos.

En cuanto a los diagnósticos genéricos o sindromáticos, es notoria la participación hepática, la sepsis y la CIVD en los pacientes

Tratamiento

La mayor parte de los pacientes con SHF (74.3 %) recibió tratamiento complejo para su condición primaria y en 40 % el tratamiento incluyó esteroides. Al mismo tiempo, en 23 de los 35 pacientes validados (66 %) se proporcionó tratamiento específico para SHF procurando que fuera apegado al protocolo HLH-2004.⁴

El tratamiento del SHF en los 23 pacientes incluyó gammaglobulina (100 %), etopósido (48 %), dexametasona (40 %) y ciclosporina (30 %). La mitad de los pacientes tratados (52 %) remitió inicialmente, aunque dos (8.7 %) recayeron a los cinco meses y al año del tratamiento inicial.

Cuadro 3. Exámenes de laboratorio para identificar síndrome hemofagocítico

Examen	n	Media	IC 95 %
Hemoglobina (g/dL)	35	8.4	7.6-9.2
Leucocitos/ μ L	35	5771	2204-8937
Plaquetas $\times 10^3/\mu$ L	35	39.7	29.4-50.1
INR	31	1.6	1.4-1.8
TTP*	25	46.8	40.6-52.9
Fibrinógeno (mg/dL)	34	153	107-200
Dímero D (μ g/mL)	12	2200	1329-3071
Ferritina (μ g/L)	33	24245	15491-32998
Triglicéridos (mg/dL)	33	468	382-555
Proteínas totales (g/dL)	35	5.2	4.8-5.7
AST (UI/L)	35	827	500-1155
ALT (UI/L)	35	287	171-404
Fosfatasa alcalina (UI/L)	35	401	279-524
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	35	3793	2210-5375
Bilirrubina total (mg/dL)	35	5.8	3.3-8.2
Bilirrubina directa (mg/dL)	35	4.7	2.6-6.8
Proteína C reactiva (mg/dL)	35	10.4	7.0-13.8

IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %, INR = relación internacional normalizada de tiempo de protrombina; TTP = tiempo de tromboplastina parcial, AST = aspartato aminotransferasa, ALT = alanino aminotransferasa.

Prueba	Pos	Total	% Pos
IgM α VEB Cap	13	31	41.9
IgM α herpes simple 1, 2	1	14	7.1
IgM α CMV	3	30	10.0
IgM α hepatitis A	1	12	8.3
Antígeno S hepatitis B	0	12	0
IgM α parvo B19	1	7	1.4

Tiempo de internamiento y mortalidad

El tiempo promedio de internamiento de los pacientes fue de 26.2 días (IC 95 % = 15.4-37.0; se excluyó del promedio el tiempo registrado en un paciente con infección crónica por VEB, el cual fue de 318 días). El tiempo promedio de los que fallecieron fue de 22 días (IC 95 % = 22-24 días), comparado con el de los que mejoraron que fue de 25 días (IC 95 % = 11-38 días); no existió diferencia significativa entre estos valores ($p > 0.05$).

De los seis pacientes con probable SHF primario, uno (idiopático) fue dado de alta por mejoría y reingresó seis meses después con recaída leve, cinco fallecieron (cuatro durante hospitalización y uno fue dado de alta para cuidados paliativos). La mortalidad fue de 83.3 %.

De los 29 con SHF secundario, 10 presentaron mejoría, uno de estos casos, asociado a infección aguda por VEB con participación hepática, presentó recaída en dos ocasiones; 19 fallecieron (16 durante la hospitalización y tres que habían sido dados de alta para cuidados paliativos); la mortalidad fue de 65.5 %.

La mortalidad global hasta el momento de este informe era de 24 defunciones en el hospital y cuatro en cuidados paliativos (28/35; 80 %). La causa final del deceso fue falla orgánica múltiple y sangrado.

Discusión

En contraste con lo que se observa en países orientales en donde el SHF es relativamente frecuente,^{6,7,8} el SHF en Latinoamérica constituye un problema clínico relativamente raro; por ello, solo se localizaron reportes aislados de casos y algunas revisiones generales del tema en la región.^{9,10,11,12} Sin embargo, los resultados obtenidos en el presente estudio documentan que el SHF se ha presen-

tado en el HEP, ubicado en el sureste de México, cuando menos desde el año 2011 y que, a partir de entonces, los casos sospechados han oscilado en forma cíclica y creciente hasta un máximo de 30 sospechas en 2018.

A la par del crecimiento de la sospecha se ha observado un crecimiento cíclico similar en los diagnósticos validados por 1000 egresos, con una tasa de 2.0 por 1000 egresos promedio para el periodo, lo que permite esperar un mínimo de cinco casos por año en el HEP (figura 2). El presunto incremento y variación cíclica de esta complicación dentro de la patología observada en el HEP queda por confirmarse dados los números relativamente pequeños de la serie.

En el presente trabajo se empleó un criterio diagnóstico modificado al establecido por la Sociedad del Histiocito en 2004 debido a que dos de los ocho parámetros originales no se determinan en el HEP, disminuyendo el requerimiento de criterios de cinco a cuatro de los seis originales. Este criterio permitió reunir un número significativo de casos. Por tal motivo, la inclusión de los parámetros faltantes (sCD25R y actividad citotóxica de las células *natural killer*), si bien deseable, no parece ser esencial y requiere elementos (cultivo celular, mantenimiento de líneas celulares, etcétera) que no se encuentran disponibles en todos los hospitales de tercer nivel del país.

Por otro lado, dado que existen alteraciones moleculares que por sí mismas constituyen un criterio diagnóstico y de que la única perspectiva actual para estos casos es el trasplante temprano de médula ósea, es importante incorporar en el protocolo diagnóstico inicial, un panel de estudios moleculares que incluya mínimamente las alteraciones conocidas en los genes FHLH y aquellos relacionados con los padecimientos genéticos conocidos frecuentemente asociados a SHF (síndromes de Chediak-Higashi, Griscelli y Hermansky-Pudlak).^{8,13}

Tomando en cuenta que el criterio diagnóstico empleado en el presente trabajo fue un poco más laxo que el criterio oficial de la Sociedad del Histiocito de 2004, llama la atención que a la par de los casos que se confirmaron haya existido una fracción importante de casos (46 %) que fueron considerados como SHF, sin que existiera un soporte suficiente para dicho diagnóstico o sobrediagnóstico y que al mismo tiempo se identificaran 21 casos (60 %) que

no fueron diagnosticados durante la atención médica del paciente (subdiagnóstico).

En la mayor parte los casos sobrediagnosticados, el diagnóstico se basó solo en el reporte de hemofagocitosis no cuantificada en médula ósea, con o sin ferritinemia ($> 500 \mu\text{g/L}$), lo que sugiere que la comunidad médica da un valor elevado a estos parámetros individuales. Sin embargo, el SHF es una complicación grave que se sobrepone a un padecimiento complejo y por tal motivo es importante que para su diagnóstico se incluyan el mayor número posible de elementos del criterio diagnóstico, no establecerlo con base en menos de cuatro elementos diagnósticos y nunca con base en uno solo, ya que el valor diagnóstico de cada elemento aislado, aun en un contexto clínico similar, es relativamente bajo. Así, por ejemplo, la presencia de hemofagocitos en médula ósea se asoció no solo a SHF, sino también a una variedad de padecimientos cuyo mecanismo patogénico incluye destrucción celular aumentada en médula ósea, como leucemia aguda, anemia megaloblástica, anemia aplásica, anemias hemolíticas hereditarias, púrpuras trombocitopénicas, anemias autoinmunes, dengue, etcétera y, por lo tanto, su especificidad para el diagnóstico de SHF es baja.¹⁴ En cuanto a la ferritinemia en suero, el valor de corte establecido $> 500 \mu\text{g/L}$ en el criterio diagnóstico original también tiene muy baja especificidad, ya que incluye muchos pacientes politransfundidos y con otros padecimientos inflamatorios y neoplásicos que cursan con elevación de ferritina.¹⁵

El sobrediagnóstico determina tratamientos citotóxicos no indicados (esteroides, etopósido) y el empleo de recursos terapéuticos inmunomoduladores de alto costo o valor intrínseco (ciclosporina, gammaglobulina humana, anti-IL-6, transfusiones, etcétera) sin un beneficio real demostrado para el paciente grave sin SHF y que incluso podrían contribuir a su fallecimiento. Por ello, es importante validar el diagnóstico de SHF mediante supervisión y consenso médico antes de proporcionar el tratamiento recomendado, con lo que se evitaría la mala práctica y el gasto innecesario en perjuicio del paciente y de la institución involucrada.

La identificación paradójica simultánea de un porcentaje importante de casos subdiagnosticado plantea la posibilidad de problemas logísticos institucionales que será necesario atender, incluyendo omisiones, ya que en 9/35 (26 %) el diagnóstico se

Cuadro 5. Diagnósticos específicos (primarios) asociados a síndrome hemofagocítico

	n	%
Infeción por VEB (todos)	13/31	41.9
+ Hepatitis	8/13	
+ Hepatitis + aplasia	1/13	
+ Aplasia	1/13	
+ LLA* + sepsis	2/13	
+ Pancreatitis + salmonela	1/13	
IDP* o idiopático	6	17.1
+ Sepsis	3	
+ Hepatitis	1	
+ Sepsis + hepatitis + CIVD	1	
Idiopático	1	
Hepatitis	4	11.4
Hepatitis viral	2	
+ Sepsis	2	
LLA, LNH, histiocitosis (no VEB)	3	8.6
LLA + CIVD	1	
LLA + sepsis + CIVD	1	
LLA + hepatitis	1	
Tifoidea (no VEB)	3	8.6
+ Hepatitis	3	
Anemia aplásica (no VEB)	1	2.9
+ Sepsis	1	
LES, ARJ, DMIO, enfermedad de Crohn (no VEB)	2	5.7
LES + sepsis + pancreatitis	2	
Leishmaniasis	2	5.7
Dengue	1	2.9
Genéricos (sindromáticos)		
Hepatitis (cualquier etiología)	19	54.2
Sepsis (incluida tifoidea)	16	45.7
CIVD (cualquier asociación)	13	37.1

VEB = virus Epstein-Barr, LLA = leucemia aguda linfoblástica, LES = lupus eritematoso sistémico, ARJ = artritis reumatoide juvenil, CIVD = coagulación intravascular diseminada, LNH = linfoma no Hodgkin, DMIO = dermatomiositis.

sospechó y en 12/35 (34 %) los casos se identificaron a partir de las pruebas de laboratorio correspondientes, lo que sugiere que, en su momento, también se sospechó el diagnóstico, pero no se anotó la sospecha o por diversas razones no se le dio seguimiento para confirmarlo (defunción, alta prematura, preeminencia del diagnóstico primario, cambio de médico tratante, transferencia interna de área de hospitalización, entrega tardía de resultados, etcétera). El subdiagnóstico también incide sobre la calidad de la atención médica, la oportunidad del tratamiento y, por ende, sobre el pronóstico del paciente. Por ello, la posibilidad de SHF debe ser considerada una emergencia diagnóstica y médica y debe establecerse un protocolo para abordaje que incluya ferritina y el estudio de la médula ósea, cuyos resultados estén disponibles en menos de ocho horas, las 24 horas de los siete días de la semana (con excepción de las pruebas moleculares).⁵

Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos en la serie de casos depurada, el SHF se presenta en lactantes y preescolares de ambos sexos, con cuadro clínico y tiempo de evolución relacionados con una patología febril primaria subyacente que involucra al tubo digestivo en la mayor parte de los pacientes. Los casos asociados con sepsis aguda, salmonelosis y dengue grave evolucionaron en menos de 10 días. Las inmunodeficiencias, hepatitis agudas, leucemias, infecciones virales subagudas por VEB y leishmaniasis estuvieron en el tiempo de evolución promedio y los casos de autoinmunidad e infecciones virales crónicas por VEB estuvieron entre los casos más tardíos. Cuando se sobrepone el SHF, se trata de un paciente grave, con fiebre continua de intensidad variable, con esplenomegalia y manifestaciones hemorrágicas activas extensas y en quienes los análisis de laboratorio proporcionan elementos que deben considerarse. Así, al margen de cumplir con el criterio diagnóstico establecido, derivado de lo observado en el presente trabajo, los valores en los siguientes parámetros permiten sospechar inicialmente el diagnóstico: grado de plaquetopenia ($< 50\,000/\mu\text{L}$), neutropenia (según edad), ferritina ($> 5000\ \mu\text{g/L}$), deshidrogenasa láctica ($> 2200\ \text{U/L}$), aspartato aminotransferasa ($> 500\ \text{U/L}$), proteínas sanguíneas ($< 5.5\ \text{g/dL}$), bilirrubina directa ($> 3.0\ \text{mg/dL}$) y PCR (> 7.0). Estos valores configuran en conjunto una afección inflamatoria/ infecciosa sistémica grave con o sin CIVD

y de mal pronóstico, ante la cual hay que actuar con decisión y oportunidad.

El análisis de los casos permite tener una perspectiva más precisa de los padecimientos primarios y condiciones clínicas generales que se asocian al SHF. En primer lugar, el hecho de que los pacientes con SHF cursaran con dos o más condiciones clínicas graves sugiere que la acumulación de patologías favorece o determina el SHF (cuadro 5). Luego, en más de 40 % de los casos con SHF estuvo involucrado el virus VEB, lo cual coincide con lo observado en otros países^{7,16,17} y corrobora que el virus VEB es un agente particularmente nocivo e hiperestimulante del sistema inmunitario que puede favorecer e inducir *per se* el SHF.^{18,19,20} En tercer término, se observó que los casos calificados como IDP se presentan con SHF, resultado también congruente con lo informado previamente de existencia de alteraciones genéticas que favorecen o determinan el SHF.^{8,13} En cuarto término, se observó que los demás diagnósticos: LLA, salmonelosis, aplasia, etcétera —incluyendo enfermedades autoinmunes— estuvieron presentes entre los diagnósticos asociados, habitualmente acompañados de padecimientos igualmente graves como sepsis o afección hepática.

Las observaciones sobre los diagnósticos asociados nos permiten sugerir que existan condiciones primarias (VEB, IDP) que *per se* determinan SHF, pero que también la sola acumulación de condiciones patológicas graves, incluyendo o no las primarias anotadas, determina el SHF. Inmersos entre estas dos posibilidades se encuentran, además, los factores de tiempo de evolución y gravedad. Esto último se sugiere al analizar los casos autoinmunes (LES y ARJ) —clásicamente asociados al síndrome de activación de macrófagos, en esencia SHF—^{3,21,22} y los casos de hepatitis; los autoinmunes se encuentran entre los de evolución más prolongada y en los de hepatitis, la lesión/disfunción es objetivamente importante.

En conjunto, el análisis de los diagnósticos asociados establece la posibilidad de que exista un número crítico o umbral de elementos estimulantes del sistema inmunitario (determinantes antigénicos o adyuvantes) de naturaleza diversa, actuando simultáneamente, durante cierto tiempo en el individuo, para que se llegue al “estado de SHF”. Estos elementos pueden ser derivados de un solo ente biológico con múltiples determinantes antigénicos,

actuando sobre múltiples células, por ejemplo, VEB, al que pueden sumarse otros más simples o adyuvantes (sepsis) o derivados de diversos entes individuales con menos determinantes antigénicos que actúen en conjunto (por ejemplo, *Salmonella*, LLA, virus de la hepatitis, etcétera). En el SHF, la poli e hiperactivación del sistema inmunitario rebasaría su propia capacidad natural de autorregulación, dañando al huésped en calidad de “observador inocente”. En este entorno teórico, los casos de SHF primario tendrían un umbral de poliactivación inmunitaria más bajo o un defecto en la autorregulación (modulación, supresión) de la respuesta inmunitaria.¹³

La infección aguda por COVID-19 a la fecha no se ha relacionado claramente con el SHF en pediatría, tal como lo ha hecho en la población adulta (los síndromes que se han informado en pediatría con vasculitis, trombofilia o *Kawasaki-like* son fenómenos de hipersensibilidad retardada similares a otras patologías posinfecciosas como el síndrome urémico hemolítico, la púrpura anafiláctica, la púrpura *fulminans*, la púrpura trombocitopénica aguda, etcétera, cuya fisiopatología es esencialmente diferente del SHF. Sin embargo, planteadas las posibilidades descritas y la agresividad del nuevo coronavirus, es posible que también se presenten casos de COVID-19 con SHF en pediatría, cuando la infección se asocie a otras patologías serias como sepsis, leucemia o inmunodeficiencias.

Los pacientes fueron tratados —en la medida de las posibilidades clínicas—, de acuerdo con los lineamientos establecidos por la Sociedad del Histiocito en 2004.⁴ Dado que el SHF es una complicación de estados patológicos de por sí graves, es difícil valorar los resultados de su tratamiento en forma aislada. Sin embargo, de acuerdo con los datos obtenidos en el presente estudio, un poco más de dos terceras partes de los pacientes que se incluyeron fallecieron por falla orgánica múltiple con o sin CIVD y aun cuando resulta difícil asignar la contribución específica del SHF a la mortalidad *versus* la de las causas primarias, es evidente que el SHF incrementa significativamente la posibilidad de fallecer.

El SHF fue definida como una entidad histopatológica descrita por patólogos como linfocitosis hemofagocítica;¹ se ha considerado como una entidad citopatológica, como síndrome de activación de macrófagos^{3,22} o hematológica por sus manifestaciones más evidentes.²³ Sin embargo, estudios poste-

riores han mostrado que se trata de un “estado fisiopatológico de poli e hiperactivación descontrolada del sistema inmunitario (inducido por múltiples causas), que provoca daño orgánico sistémico severo” (un verdadero estado de caos inmunitario). El daño orgánico es inespecífico y se debe a la activación de múltiples células inmunitarias con la subsiguiente liberación de diversas citocinas proinflamatorias.²⁴

Por ello, pareciera más adecuado renombrar al SHF como síndrome de hiperactivación inmunitaria. Esta visión no sólo tendría importancia semántica, sino que empataría con la fisiopatología del proceso y motivaría el abordaje terapéutico más racional confeccionado específicamente para cada causa primaria, basado en la modulación individualizada del sistema inmunitario, empleando los diversos anticuerpos bloqueadores de citocinas proinflamatorias disponibles actualmente.^{25,26} Ello representaría un intento por mejorar los resultados terapéuticos que se obtienen actualmente, con el empleo de la remoción citotóxica generalizada de las células inmunitarias implícita en el abordaje tradicional.^{4,24,27}

La depuración de los casos sobrediagnosticados y la incorporación de los subdiagnosticados de SHF nos ha permitido obtener conclusiones en cuanto a su verdadera incidencia, cuadro clínico, evolución, padecimientos primarios asociados, alteraciones de laboratorio y demás características en la población pediátrica atendida en el HEP. Si bien los hallazgos pudieran no extrapolarse a otras partes, el presente trabajo constituye un referente nacional del SHF en pediatría, que será muy útil al médico general y al pediatra para abordar esta complicación médica, con la seguridad que da el conocimiento sólido de la realidad clínica en una parte del país. Con ello, se contribuye a la mejora de la calidad y oportunidad de la atención médica. El entendimiento de la fisiopatología del SHF establecerá nuevas posibilidades terapéuticas integrales en el paciente grave en nuestro medio.

Financiamiento

El trabajo fue aprobado por el Comité de Investigación del HEP y financiado con recursos operativos propios del mismo hospital.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a la doctora Enid Alejandra Nava Ruiz, por la revisión crítica del presente trabajo.

Referencias

1. Scott R, Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*. 1939;234(6047):194-198. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)61951-7
2. Malinowska I, Machaczka M, Popko K, Siwicka A, Salamonowicz M, Nasitowska-Adamska B. Hemophagocytic syndrome in children and adults. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62(5):385-394. DOI: 10.1007/s00005-014-0274-1
3. Atteritano M, David A, Bagnato G, Beninati C, Frisina A, Iaria C, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(10):1414-1424.
4. Henter JI, Horne AC, Aricó M, Egeler M, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-131. DOI: 10.1002/psc.21039
5. Astigarraga I, González-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Haemophagocytic syndromes: the importance of early diagnosis and treatment. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89(2):124.e1-124.e8. DOI: 10.1016/j.anpedi.2018.05.003
6. Xu XJ, Wang HS, Ju XL, Xiao PF, Xiao Y, Xue HM, et al. Clinical presentation and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: a retrospective multicenter study. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(4). DOI: 10.1002/psc.26264
7. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol*. 2007;86(1):58-65. DOI: 10.1532/IJH97.07012
8. Rajagopala S, Singh N. Diagnosing and treating hemophagocytic lymphohistiocytosis in the tropics: systematic review from the Indian subcontinent. *Acta Med Acad*. 2012;41(2):161-174. DOI: 10.5644/am2006-124.49
9. Verdugo P, Rodríguez N, Tordecilla J, Soto V. Síndrome hemofagocítico secundario en pediatría. Experiencia clínica en ocho casos. *Rev Chil Pediatr*. 2005;76(4):397-403.
10. Santidrian V, Rosso D, Elena G. Síndrome hemofagocítico en pediatría. Revisión bibliográfica. *Rev Ped Elizalde*. 2013;4(1):18-22. Disponible en: https://apelizalde.org/revistas/2013-1-ARTICULOS/RE_2013_1_RB_1.pdf
11. Sánchez IP, Leal-Esteban LC, Álvarez-Álvarez JA, Pérez-Romero CA, Orrego JC, Serna ML, et al. Analyses of the PRF1 gene in individuals with hemophagocytic lymphohistiocytosis reveal the common haplotype R54C/A91V in Colombian unrelated families associated with late onset disease. *J Clin Immunol*. 2012;32(4):670-680. DOI: 10.1007/s10875-012-9680-5
12. Espinosa-Bautista KA, Garcíadiego-Fossas P, León-Rodríguez E. Síndrome hemofagocítico. *Conceptos actuales*. *Gac Med Mex*. 2013;149(4):431-437. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2013/gm134g.pdf>
13. Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, Gaspar HB. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *Clin Exp Immunol*. 2011;163(3):271-283. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04302.x
14. Goel S, Polski JM, Imran H. Sensitivity and specificity of bone marrow hemophagocytosis in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Clin Lab Sci*. 2012;42(1):21-25. Disponible en: <http://www.annclinlabsci.org/content/42/1/21.full.pdf+html>
15. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(6):1227-1235. DOI: 10.1002/psc.21423
16. Marsh RA. Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 2018;8:1902. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01902
17. Elazary AS, Wolf DG, Amir G, Avni B, Rund D, Yehuda DB, et al. Severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome in six adult patients. *J Clin Virol*. 2007;40(2):156-159. DOI: 10.1016/j.jcv.2007.06.014
18. Tangye SG, Palendira U, Edwards ES. Human immunity against EBV-lessons from the clinic. *J Exp Med*. 2017;214(2):269-283. DOI: 10.1084/jem.20161846

19. Fox CP, Shannon-Lowe C, Gothard P, Kishore B, Neilson J, O'Connor N, Rowe M. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults characterized by high viral genome load within circulating natural killer cells. *Clin Infect Dis.* 2010;51(1):66-69. DOI: 10.1086/653424
20. Ukeba-Terashita Y, Saita Y, Ito Y, Kanegane H, Kimura H, Kobayashi I. Chronological changes in Epstein-Barr virus genome and subsets of peripheral mononuclear cells in a case of HLH. *Open J Pediatr.* 2011;1(3). DOI: 10.4236/ojped.2011.13008
21. Sekigawa I, Suzuki J, Nawata M, Ikeda K, Koike M, Iida N, et al. Hemophagocytosis in autoimmune disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(3):333-338. DOI: 10.1097/DAD.000000000000166
22. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:119. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00119
23. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev.* 2007;21(5):245-253. DOI: 10.1016/j.blre.2007.05.001
24. Canna SW, Behrens EM. Making sense of the cytokine storm: a conceptual framework for understanding, diagnosing, and treating hemophagocytic syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59(2):329-344. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.03.002
25. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Annu Rev Med.* 2015;66:145-159. DOI: 10.1146/annurev-med-061813-012806
26. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:605-611. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.605
27. Oguz MM, Sahin G, Altinel Acoglu E, Polat E, Yucel H, Oztek Celebi FZ, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients: a single center experience and factors that influenced patient prognosis. *Pediatr Hematol Oncol.* 2019;36(1):1-16. DOI: 10.1080/08880018.2019.1572253. Epub 2019 Mar 1

The prevalence of allergic diseases in children with short bowel syndrome

Prevalencia de enfermedades alérgicas en niños con síndrome de intestino corto

Blanca María Morfín-Maciel,¹ Silvestre García-de la Puente,¹ Alfonso Huante-Anaya, Aurora Bojórquez-Ochoa¹

Abstract

Background: Short bowel syndrome is the result of an extensive surgical resection that leaves the length of the small intestine at a critical value for the proper nutritional absorption. An increased risk of food allergy has been described in patients who suffer from this condition.

Objective: To describe the prevalence of allergic diseases in a group of patients with short bowel syndrome.

Methods: A descriptive, cross-sectional, and ambispective study was carried out; it included patients with short bowel syndrome who had attended the nephrology service of the National Institute of Pediatrics in a period of 18 months. Information about medical records, surgery history, diet history, and food tolerance was collected with prior authorization of parents or legal guardians. Likewise, there was questioning about history of atopy, and validated questionnaires for allergic diseases were applied in Spanish. The following tests were carried out: skin tests with allergen extracts, determination of four foods specific immunoglobulin E, patch test, and open oral food challenge. The protocol was authorized by the research ethics committee.

Results: Fifteen patients with a median age of 44 months (range of 8-128 months) and with a male/female ratio of 2:1 were included. The most common causes of SBS were necrotizing enterocolitis and intestinal atresia. 27% of the patients had a family history of atopy and 40 % of the patients had a personal history that suggested an allergy to cow's milk in infancy. Allergic diseases were found in 40 %.

Conclusions: Allergic diseases seem to have high prevalence in patients with SBS. More studies in large populations are required in order to confirm this discovery.

Key words: Atopy; Childhood; Food allergy; Sensitization; Short bowel syndrome

Este artículo debe citarse como: Morfín-Maciel BM, García-de la Puente S, Huante-Anaya A, Bojórquez-Ochoa A. Prevalencia de enfermedades alérgicas en niños con síndrome de intestino corto. Rev Alerg Mex. 2020;67(4):329-337

ORCID

Blanca María Morfín-Maciel, 0000-0003-2359-3614; Silvestre García-de la Puente, 0000-0003-3559-2301; Alfonso Huante-Anaya, 0000-0003-2529-8520; Aurora Bojórquez-Ochoa, 0000-0002-2401-9297

¹Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología, Ciudad de México, México

Recibido: 2020-06-26
Aceptado: 2020-08-12
DOI: 10.29262/ram.v67i4.801

Correspondencia: Blanca María Morfín-Maciel.
blancammorfin@gmail.com



Resumen

Antecedentes: El síndrome de intestino corto es el resultado de una resección quirúrgica extensa que deja la longitud del intestino delgado en un valor crítico para una adecuada absorción nutricional. Se han descrito un incremento en el riesgo de alergia alimentaria en pacientes que sufren esta condición.

Objetivo: Describir la prevalencia de enfermedades alérgicas en un grupo de pacientes con síndrome de intestino corto.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal y ambispectivo, en el cual se incluyeron pacientes con síndrome de intestino corto que acudieron al servicio de nefrología del Instituto Nacional de Pediatría en un período de 18 meses. Con previa autorización del padre o tutor se recabaron los expedientes médicos, los antecedentes de la cirugía, historial de alimentación y tolerancia a alimentos. De igual manera, se interrogaron antecedentes de atopia y se aplicaron cuestionarios validados en español para enfermedades alérgicas. Se realizaron pruebas cutáneas con extractos alérgicos, determinación de inmunoglobulina E específica para cuatro alimentos, prueba del parche y reto oral abierto con alimentos. El protocolo fue autorizado por el comité de ética e investigación.

Resultados: Se incluyeron 15 pacientes con una mediana de 44 meses (rango 8-128 meses) y la relación hombre/mujer fue de 2:1. Las causas más frecuentes de síndrome de intestino corto fueron enterocolitis necrosante y atresia intestinal. El 27 % tenía historia familiar de atopia y 40 % antecedentes personales sugestivos de alergia a las proteínas de la leche de vaca en la infancia. Se encontraron enfermedades alérgicas en 40 %.

Conclusiones: Las enfermedades alérgicas parecen tener una alta prevalencia en pacientes con síndrome de intestino corto. Se requieren más estudios en poblaciones extensas para confirmar este hallazgo.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Atopia; Niñez; Sensibilización; Síndrome de intestino corto

Abreviaturas y siglas

AA, alergia alimentaria

APLV, alergia a proteínas de la leche de vaca

ECN, enterocolitis necrosante

ID, intestino delgado

IgE, inmunoglobulina E

IgE sp, inmunoglobulina E específica

INP, Instituto Nacional de Pediatría

ISAAC, International Study of Asthma and Allergies in Childhood

NP, nutrición parenteral

PC, pruebas cutáneas

SIC, síndrome de intestino corto

Antecedentes

El síndrome de intestino corto (SIC) es el resultado de una resección quirúrgica extensa que deja el intestino delgado (ID) por debajo de un valor crítico adecuado para el suministro de nutrientes. La reducción de la superficie mucosa origina malabsorción con diarrea, desequilibrio hidroelectrolítico y desnutrición.¹ Desde el punto de vista anatómico, el SIC se define como una longitud remanente del ID de 30 % de la longitud normal en el recién nacido o la necesidad de una nutrición parenteral (NP) pro-

longada (> 3 meses) después de la resección intestinal.² Su incidencia es de 0.7 % a 1.1 %, pero se incrementa conforme se reduce la edad gestacional.³ Con un tratamiento multidisciplinario adecuado, la supervivencia es > 90 %.⁴ Su etiología puede ser por alteraciones congénitas o adquiridas y varía en los diferentes centros, siendo las más frecuentes la enterocolitis necrosante (ECN), la atresia intestinal y los defectos de la pared abdominal; otras causas menos comunes son la necrosis intestinal por invaginación,

malrotación con vólvulo intestinal, ileo meconial, enfermedad de Hirschsprung con afectación de ID, quistes entéricos y anomalías de la arteria mesentérica superior.^{5,6}

Entre sus complicaciones del SIC están el sobrecrecimiento bacteriano, sepsis, acidosis D-láctica y enfermedad hepática por insuficiencia intestinal.⁷ El sobrecrecimiento bacteriano se presenta en el 60 % de pacientes⁴ y se debe a desconjugación de ácidos biliares, translocación bacteriana y acumulación de ácido D-láctico.⁷ Los pacientes pueden desarrollar acidosis metabólica con una brecha aniónica elevada. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP), Ciudad de México, los pacientes con SIC que presentan trastornos acidobásicos derivados de malabsorción intestinal, diarrea y sobrecrecimiento bacteriano, son monitorizados en el servicio de nefrología.

Por otro lado, se ha sugerido una relación entre la ocurrencia de alergia alimentaria (AA) y SIC, pero solo existen dos publicaciones al respecto, por lo que no se conoce la prevalencia. Se ha sugerido que en lactantes con SIC la inflamación persistente de la mucosa origina alteraciones funcionales y en la microbiota que pudieran favorecer un incremento de la permeabilidad intestinal y el paso de antígenos alimentarios a la circulación con el desarrollo de sensibilización y AA en sujetos susceptibles.^{7,10}

Este protocolo fue diseñado para conocer la prevalencia de enfermedades alérgicas en niños con SIC que acudieron al Servicio de Nefrología del INP en un periodo de 18 meses.

Métodos

Previa autorización de los padres, se realizó un estudio descriptivo, transversal y ambispectivo en todos los pacientes con SIC que asistieron al Servicio de Nefrología del INP en un periodo de 18 meses. Dada la baja frecuencia de pacientes con SIC que acuden al servicio de nefrología del INP no se hizo cálculo de tamaño de muestra, se decidió incluir a todos los niños con SIC que acudieron al servicio en el periodo descrito.

Se revisaron los expedientes clínicos, para recopilar datos sobre sexo, edad, causas de SIC, alimentación posoperatoria y tolerancia. Se aplicó el cuestionario del International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) validado en español¹¹ y se buscaron signos o síntomas de enfermedades alérgicas.

Se realizaron pruebas cutáneas (PC) por punción en la espalda con dispositivos Multi-Test II, utilizando extractos comerciales de leche entera, caseína, soya, clara de huevo y trigo; así como *Phleum pratense*, *Ambrosia artemisiifolia*, *Fraxinus americana*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, gato, perro, cucaracha, *Alternaria tenuis* y *Mucor racemosus* (ALK-Abello®, Round Rock, Tx, Estados Unidos). Se usó solución salina y clorhidrato de histamina como controles (1/1000). Las ronchas se midieron 20 meses después; aquellas con un diámetro > 3 mm que el control negativo se consideraron positivas.¹²

Se determinó en suero inmunoglobulina E total (IgE) con la técnica de ImmunoCAP y se comparó con valores de referencia;¹³ así como IgE específica (IgE sp) para leche entera, soya, clara de huevo y trigo por ImmunoCAP (Phadia®, Uppsala, Suecia). Los valores > 0.35 kU/L de IgE sp se consideraron positivos. Se consideró a un paciente sensibilizado, con PC (+) o IgE sp (+). Para la prueba del parche se aplicaron alimentos a 10 % en base glicerina, utilizando cámaras de Finn de 12 mm. La primera lectura se realizó a las 48 horas y la segunda, a las 72 horas. A los pacientes foráneos se les permitió mandar fotografías a las 48 y 72 horas de retirados los parches. Se consideraron positivas si en el sitio de aplicación se observó eritema, eczema o ampollas.¹⁴

El diagnóstico de enfermedad alérgica se integró con los cuestionarios ISAAC, la exploración física y los paraclínicos. La AA se confirmó con prueba de reto abierto.¹⁵ El protocolo fue autorizado por los comités de ética e investigación del INP. Todos los procedimientos fueron realizados en apego a las normas de ética, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki. Se utilizó el software SPSS 20 (SPSS Inc®, Chicago, IL, USA) para describir frecuencias, porcentajes, rangos y medianas.

Resultados

Se incluyeron de forma consecutiva 15 niños con SIC, con una mediana de 44 meses (rango de ocho a 128 meses) y con una relación hombre/mujer de 2:1; 47 % fue prematuro (< 37 semanas de gestación). Todos fueron operados en el INP en la primera semana de vida y se les practicaron entre una y cuatro cirugías durante su estancia. Las causas más frecuentes de SIC fueron ECN (27 %), atresia intestinal

(27 %), necrosis intestinal por invaginación (20 %), volvulus con y sin malrotación (13 %), defectos de la pared abdominal (13 %), duplicación intestinal (7 %) y Hirschprung del ID (7 %). En tres pacientes coexistieron dos condiciones patológicas (cuadro 1). En cuanto a la tolerancia alimentaria, todos los pacientes recibieron NP en el posoperatorio, iniciando la alimentación enteral en los siguientes dos meses. Ocho toleraron la fórmula extensamente hidrolizada (FEH) y siete el seno materno seguido de destete con FEH. Al iniciar la fórmula de leche de vaca con proteína intacta, seis niños (40 %) presentaron datos sugestivos de alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV). Cuatro niños presentaron distensión abdominal, diarrea, cólicos y regurgitaciones frecuentes; uno eccema y sibilancias y otro, disnea

y angioedema. Los síntomas remitieron en todos ellos al suprimir la leche con proteína intacta. Al momento del estudio, todos los niños se encontraban con autonomía enteral y presentaban diarrea crónica intermitente.

Cuatro niños (27 %) tenían antecedentes familiares de atopia. La IgE total se encontró elevada en 33 %, con una mediana de 32 UI/mL (rango de 5-117 UI/mL).¹³ Se encontraron enfermedades alérgicas en 40 % (cuadro 1), con la siguiente prevalencia: AA en 33 %, rinitis alérgica en 33 %, dermatitis atópica en 20 %, asma en 13 % y conjuntivitis alérgica en 7 %. Se evaluó la sensibilización a cuatro alimentos y 10 aeroalérgenos. Las PC se encontraron positivas en seis pacientes (40 %), cuatro (27 %) tenían sensibilización a alimentos e inhalantes, uno

Cuadro 1. Características demográficas, etiología, antecedentes de atopia, padecimientos alérgicos y pruebas diagnósticas en un grupo de niños con síndrome de Intestino corto (n = 15)

Edad actual meses	Sexo	Etiología	HFA	APLV	A	RA	CA	DA	AA	PC	PP	IgE total	IgE específica kU/L	Reto			
													L	S	H	T	
128	M	ECN	No	No	0	0	0	0	0	—	—	80	—	—	—	—	—
66	M	AI	No	Sí	0	1	0	0	0	+	—	117	—	—	—	—	—
52	F	ECN	No	No	0	0	0	0	0	—	—	32	—	—	—	—	—
45	M	NI	Sí	Sí	1	1	0	1	1	+	—	16	—	—	—	—	+
44	F	AI	No	No	0	0	0	0	0	—	—	21	—	—	—	—	—
8	M	NI	Sí	Sí	0	0	0	1	1	+	+	92	5.9	—	3.4	—	+
24	M	NI	No	No	0	0	0	0	0	—	—	5	—	—	—	—	—
10	F	AI	No	No	0	0	0	0	0	—	—	88	—	—	—	—	—
8	M	DI	No	No	0	0	0	0	0	—	—	9	—	—	—	—	—
24	M	ECN	No	No	0	0	0	0	0	—	—	18	—	—	—	—	—
91	M	HIRS	Sí	Sí	1	1	1	0	1	+	+	72	4.3	—	3.4	6.2	+
95	F	ONF+AI	No	Sí	0	1	0	1	1	+	+	106	2.6	—	4.2	—	+
84	M	GAST+VOL	No	No	0	0	0	0	0	—	—	26	—	—	—	—	—
30	M	ECN	Sí	Sí	0	1	0	0	1	+	+	98	6.7	-	1.2	3.2	+
26	F	MALRT+VOL	No	No	0	0	0	0	0	—	—	17	—	—	—	—	—

HFA = historia familia de atopia, APLV = antecedente sugestivo de alergia a proteínas de la leche de vaca en la infancia, A = asma, RA = rinitis alérgica, CA = conjuntivitis alérgica, DA = dermatitis atópica, AA = alergia alimentaria, PC = prueba cutánea, PP = prueba del parche, IgE sp = IgE específica; L = leche, S = soya, H = huevo, T = trigo, ECN = enterocolitis necrosante, AI = atresia intestinal, NI = necrosis intestinal como resultado de invaginación, DI = duplicación intestinal, HIRS = enfermedad de Hirschsprung en intestino delgado, ONF = onfalocoele, GAST = gastrosquisis, VOL = volvulus, MALRT = malrotación. La IgE específica < 0.35 kU/L se consideró negativa.

(7 %) sensibilizado a solo alimentos y uno (7 %) sensibilizado a solo inhalantes. La IgE sp se encontró elevada en 27 % (cuadro 1). Ningún paciente presentó sensibilización a la soya.

La PC para leche entera de vaca se consideró positiva si la punción para leche entera o caseína era positiva. Cinco niños estaban sensibilizados a la leche y de ellos, cuatro presentaban también sensibilización al trigo y tres al huevo. Todos los sensibilizados a leche entera presentaron PC positiva y cuatro, IgE sp elevada (rango de 2.6-6.7 kU/L). De los cuatro niños sensibilizados al trigo, dos tuvieron PC positiva y cuatro, IgE sp elevada (rango de 1.2-4.2 kU/L); de los tres sensibilizados al huevo, uno con PC positivo y dos con IgE sp elevada (rango de 3.2-6.2 kU/L). Las pruebas del parche fueron positivas en 27 %, todos tuvieron la PC positiva y el reto positivo (cuadro 1).

El reto abierto con alimentos fue positivo en 33 %. Cinco niños reaccionaron con la leche entera; de ellos, uno presentó rinorrea y sibilancias 15 meses después de ingerir 125 mL y cuatro, síntomas después de tres días de ingerir 250 mL de leche entera por día: distensión y dolor abdominal en cuatro niños, náuseas en dos, reflujo gastroesofágico en dos y diarrea en uno. Dos niños presentaron eccema al cuarto día de iniciado el reto con leche.

Tres niños tuvieron reto positivo con huevo, dos de ellos presentaron urticaria dos horas después y uno, angioedema en la primera hora y posteriormente reflujo 24 horas después. Cuatro niños presentaron reto positivo al trigo; todas las respuestas ocurrieron después de 48 horas con distensión y dolor abdominal, flatulencia y diarrea.

Discusión

El SIC es el resultado de una resección quirúrgica extensa del ID que origina falla intestinal. El SIC se presenta con mayor frecuencia en el periodo neonatal y predomina en el sexo masculino.^{1,2,3} El presente estudio encontró una relación de hombre:mujer de 2:1, hallazgo mencionado en otras publicaciones.^{4,5,6}

El 47 % de los niños incluidos fueron prematuros. En una cohorte canadiense se encontró una incidencia 10 veces mayor de SIC en niños prematuros que en nacidos a término (353.7/100 000 *versus* 3.5/100 000, respectivamente).¹⁶

Las causas de SIC varían en los diferentes centros. En este estudio se encontró una mayor frecuencia de ECN y atresia intestinal (27 %). En un estudio que incluyó más de 200 niños en el Hospital del Niño de Boston, las causas más frecuentes fueron ECN (35 %), atresia intestinal (25 %) y gastrosquisis (18 %).⁴ En diversas series, tanto la ECN como la atresia se encuentran en los primeros tres lugares de frecuencia en la etiología del SIC.^{5,6,17} La ECN es una patología muy frecuente en neonatos pretérmino. En un estudio de 473 prematuros, 42 % desarrolló ECN, y de ellos 27 % requirió cirugía.¹⁸

La adaptación intestinal es el proceso fisiopatológico que sucede posterior a la pérdida extensa del ID y su duración es variable. Incluye:

- Cambios en la histoarquitectura de la cripta-vello-sidad, que incrementan la superficie de absorción.
- Cambios funcionales en los enterocitos residuales, que aumentan la capacidad de absorción de nutrientes.

Cuadro 2. Sensibilidad y especificidad agrupadas en metaanálisis y revisión sistemática de las pruebas cutáneas e IgE específica para leche, huevo, trigo y soya

Alimento	Pruebas cutáneas		IgE específica	
	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Leche	88	68	87	48
Huevo	92	58	93	49
Trigo	73	73	83	43
Soya	55	68	83	38

Modificado de bibliografía 13.
IgE = inmunoglobulina E.

- Incremento en el diámetro intestinal y reducción de la motilidad que aumentan el tiempo de tránsito intestinal del bolo alimenticio.²

La alimentación enteral es el principal estímulo que favorece la adaptación intestinal. Los nutrientes ejercen efectos tróficos en la mucosa al estimular las secreciones gastrointestinales y de hormonas (péptido similar al glucagon tipo 2, hormona de crecimiento, factores de crecimiento epidérmico e insulínico). El tratamiento multidisciplinario permite que la mayoría de los niños con SIC logre la autonomía enteral completa, con un crecimiento y desarrollo normales.⁶ La NP se usa tres meses después de la cirugía para mantener el peso y estado nutricional.^{2,6} La alimentación enteral se debe iniciar lo más pronto posible por sus efectos tróficos.

Aunque no hay una guía estandarizada para alimentar a los niños con SIC, la primera opción debe ser el seno materno porque contiene nucleótidos, IgA, leucocitos, glutamina y factores tróficos que promueven la adaptación intestinal; si no se tolera el seno debe usarse FEH y si hay intolerancia a las primeras dos opciones se usará dieta elemental.^{2,19} En el presente estudio, todos los niños toleraron el seno materno o la FEH y tenían autonomía enteral al momento del estudio.

La prevalencia de APLV va de 1.9 a 4.9 % en cohortes europeas con seguimiento desde el nacimiento¹⁹ y se calcula que la prevalencia de AA es de 10 % en la población general.²⁰ Se ha informado que los pacientes con SIC tienen un mayor riesgo de APLV y AA, pero existen pocos reportes y las cifras publicadas varían en los diferentes centros.^{9,10} En este estudio encontramos el antecedente personal sugestivo de APLV en 40 % de los niños y una prevalencia actual de AA y de APLV de 33 %, mucho mayor que a la descrita en la literatura.²⁰

Es importante señalar que el antecedente sugestivo de APLV en la infancia referido para seis niños persistió y se demostró en cinco al momento del estudio. En la serie de Mazon se encontró una prevalencia aún mayor, ya que de 14 niños con SIC, 57.1 % estaba sensibilizado a la leche y 41.7 % al huevo.⁹ Por su parte, Diamanti reportó en su serie una prevalencia de APLV mucho menor (8 %).¹⁰ Se han postulado algunos mecanismos que pudieran explicar la sensibilización a antígenos alimentarios en el SIC:

- El estrés mecánico por alteraciones funcionales, distensión o trauma quirúrgico induce la liberación de mediadores inflamatorios intestinales (NF-κB, iNOS, IL-6 y MCP-1), causando enteritis.²²
- La dilatación y disfunción del intestino residual origina sobrecrecimiento bacteriano, que induce inflamación dañando la mucosa, lo que pudiera incrementar la permeabilidad a macromoléculas alimentarias.^{4,23}
- Es muy probable que exista una disfunción inmune por pérdida de tejido linfático asociado a la mucosa, lo que podría favorecer la pérdida de tolerancia y la consecuente sensibilización.²⁴
- La diarrea crónica y malabsorción ocasionada por el SIC inducen inflamación y atrofia de la mucosa intestinal, que favorecerían el incremento en la permeabilidad a macromoléculas y la sensibilización.²⁴
- En la primera fase de adaptación intestinal posquirúrgica existe hipersecreción ácida que hace necesario el uso de antiácidos,²⁵ los cuales impiden la activación de la pepsina gástrica y liberación de enzimas pancreáticas. La digestión incompleta de péptidos hace que las proteínas que permanecen en el bolo alimenticio puedan actuar como alérgenos, favoreciendo la sensibilización.²⁶
- La escasa diversidad en la microbiota intestinal en el SIC, determinada por la pérdida intestinal, alteraciones funcionales y uso de antiácidos genera pérdida de tolerancia, inflamación intestinal crónica y pudiera favorecer el desarrollo de enfermedades alérgicas.²⁷

Por otro lado, el antecedente hereditario de atopía es uno de los factores de riesgo para desarrollar AA y otras enfermedades alérgicas.²⁸ La historia familiar de alergia fue positiva en 27 % de los niños incluidos en este estudio y se ha reportado previamente en 21.5 % de la cohorte de Mazon⁹ y en dos de tres niños de los referidos por Diamanti.¹⁰

Aunque la IgE total tiene un valor clínico limitado, sugiere estado atópico y apoya el diagnóstico de enfermedad alérgica. Los valores muy elevados de IgE total se asocian a PC e IgE sp positivas sin relevancia clínica.^{12,15} La IgE total se encontró elevada en 33 %.

Las PC y la IgE sp pueden ser negativas hasta en 50 % de los pacientes con AA, sobre todo en pacientes con alergia no IgE.²⁹ De acuerdo con un metaanálisis y revisión sistemática de la Academia

Europea de Alergia,¹⁵ las PC y la IgE tienen buena sensibilidad pero mala especificidad. En el cuadro 2 se muestra la sensibilidad y especificidad agrupadas para leche, huevo, trigo y soya.

Para la IgE se han establecido puntos de corte en múltiples estudios que varían de acuerdo con las diversas técnicas, lo que ha provocado gran heterogeneidad en la sensibilidad y especificidad.¹⁵ Este estudio utilizó el valor de corte de ImmunoCap (> 0.35 kU/L) para valorar sensibilización a alimentos, pero la relevancia clínica se determinó con prueba de reto abierto. La prueba del parche se realiza para evaluar la hipersensibilidad retardada a alimentos y tiene una sensibilidad agrupada de 53 % y especificidad de 88 % para leche.^{14,15} En estudios en niños con alergia no IgE se demostró que una combinación de prueba de parche positiva con PC positiva o IgE sp positiva incrementa la sensibilidad a 100 %, semejante a la prueba de reto oral.^{14,29} Se considera que en casos de alergia retardada para el huevo y para el trigo la prueba aislada con mayor sensibilidad es la prueba de parche (94 %).¹⁴ En este estudio, la prueba de parche fue positiva en todos los pacientes con PC y reto alimentario positivos.

Fue notorio que ningún niño presentó PC, IgE sp o prueba de parche positiva a soya, probablemente porque ninguno de ellos recibió este alimento en los meses posteriores a la cirugía intestinal.

La prueba de supresión y reto es la prueba definitiva para el diagnóstico de AA^{20,21} y fue positiva en 33 % de los niños con SIC. La prueba de reto doble ciego placebo controlado es considerada el “estándar de oro” y es útil para los casos de hipersensibilidad inmediata, pero se ha criticado su utilidad para hipersensibilidad retardada.^{20,21}

El reto abierto es una alternativa que se realiza fácilmente y se sugiere para pacientes con historias dudosas de AA.¹⁵ Dado que se trabajó en un servicio de tercer nivel con pacientes foráneos, se realizó el reto abierto con el alimento sospechoso, observando a los pacientes en el servicio de nefrología durante cinco horas. La vigilancia extrahospitalaria, para monitorear reacciones de hipersensibilidad retardada, se realizó por los padres o tutores, quienes llevaron el diario de síntomas y diario de alimentos muy detallado y realizaron medición preprandial del perímetro abdominal de los niños para detectar distensión abdominal. En el reto abierto, el paciente o sus cuidadores pueden reconocer abiertamente los ali-

mentos desencadenantes sin cegamiento, por esto se recomienda en lactantes y preescolares, en quienes no existe una influencia psicológica sobre los síntomas. El resultado es definitivo si el reto es negativo o si se producen resultados positivos objetivos.¹⁵

El espectro clínico de AA es muy amplio. Puede haber reacciones inmediatas mediadas por IgE (urticaria, angioedema, rinorrea, broncoespasmo) o reacciones tardías mediada por células o mixtas como la dermatitis atópica, reflujo gastroesofágico, constipación o enfermedades eosinofílicas.^{21,29} En esta serie encontramos cinco reacciones inmediatas y nueve reacciones retardadas con los diferentes alimentos.

La evidencia epidemiológica demuestra la coexistencia de comorbilidades alérgicas en un solo individuo. La AA puede coexistir con otras enfermedades alérgicas como dermatitis atópica, asma y rinoconjuntivitis alérgica; la coexistencia de otras atopias es un criterio diagnóstico de alergia alimentaria.^{20,21,30}

En el presente estudio, además de la AA otras enfermedades alérgicas se sospecharon por los cuestionarios ISAAC y se confirmaron por los síntomas clínicos encontrados. Las PC fueron positivas a inhalantes en cinco pacientes, confirmando la presencia de rinitis alérgica en 33 %, dermatitis atópica en 20 %, asma en 13 % y conjuntivitis alérgica en 7 %. El estudio ISAAC evaluó la prevalencia global de enfermedades alérgicas en niños de 13 y 14 y seis y siete años; asma en 11.7 y 14.1 %, rinoconjuntivitis alérgica en 14.6 y 8.5 % y dermatitis atópica en 7.3 y 7.9 %, respectivamente.³¹ Nuestros hallazgos sugieren que en niños con SIC la prevalencia de rinitis alérgica y dermatitis atópica pudiera ser elevada.

Conclusiones

Los niños con SIC parecen tener una prevalencia elevada de AA, rinitis alérgica y dermatitis atópica. Dado que estos pacientes tienen reducida el área de absorción de nutrientes y carencias enzimáticas, se recomienda realizar la introducción de fórmulas lácteas y nuevos alimentos en forma paulatina, iniciando con seno materno o fórmulas hipoalérgicas y vigilando la aparición de síntomas sugestivos de AA, especialmente de APLV. Consideramos que en niños con SIC se debe descartar la AA como un factor agravante de la diarrea crónica intermitente. Se requieren estudios multicéntricos en grupos numerosos para conocer la prevalencia real de AA y otras enfermedades alérgicas en niños con SIC.

Referencias

1. Goulet O, Ruemmele F. Causes and management of intestinal failure in children. *Gastroenterology*. 2006;130(2 Suppl 1):S16-S28. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.002
2. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J, et al. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(1):6-10. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.10.002.
3. Amin SC, Pappas C, Iyengar H, Maheshwari A. Short bowel syndrome in the NICU. *Clin Perinatol*. 2013;40(1):53-68. DOI: 10.1016/j.clp.2012.12.003
4. Gutiérrez IM, Kang KH, Jaksic T. Neonatal short bowel syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011;16(3):157-163. DOI: 10.1016/j.siny.2011.02.001
5. Wales PW, Christison-Lagay ER. Short bowel syndrome: epidemiology and etiology. *Semin Pediatr Surg*. 2010;19(1):3-9. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2009.11.001.
6. Gosselin KB, Duggan C. Enteral nutrition in the management of pediatric intestinal failure. *J Pediatr*. 2014;165(6):1085-1090. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.08.012
7. Cole CR, Frem JC, Schmotzer B, Gewirtz A, Meddings JB, Gold BD, et al. The rate of bloodstream infection is high in infants with short bowel syndrome: relationship with small bowel bacterial overgrowth, enteral feeding, and inflammatory and immune responses. *J Pediatr*. 2010;156(6):941-947. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.12.008
8. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):3-20. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.038
9. Mazon A, Solera E, Alentado N, Oliver F, Pamies R, Caballero L, et al. Frequent IgE sensitization to latex, cow's milk, and egg in children with short bowel syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(2):180-183. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00591.x
10. Diamanti A, Fiocchi AG, Capriati T, Panetta F, Pucci N, Bellucci F, et al. Cow's milk allergy and neonatal short bowel syndrome: comorbidity or true association? *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(1):102-106. DOI: 10.1038/ejcn.2014.156
11. 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.
12. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(Suppl 3):S1-S148. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)60305-5
13. Amarasekera M. Immunoglobulin E in health and disease. *Asia Pac Allergy*. 2011;1(1):12-15. DOI: 10.5415/apallergy.2011.1.1.12
14. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy*. 2006;61(12):1377-1384. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01136.x
15. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):76-86. DOI: 10.1111/all.12333.
16. Wales PW, de Silva N, Kim J, et al. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg*. 2004;39(5):690-695. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2004.01.036
17. Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, Jaksic T, Richardson DS, Collier SB, et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr*. 2001;139(1):27-33. DOI: 10.1067/mpd.2001.114481.
18. Duro D, Kalish LA, Johnston P, Jaksic T, McMarthy M, Martin C, et al. Risk factors for intestinal failure in infants with necrotizing enterocolitis: a Glaser Pediatric Research Network study. *J Pediatr*. 2010;157(2):203-208. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.023
19. Goulet O, Olieman J, Ksiazyc J, Spolidoro J, Tibboe D, Köhler H, et al. Neonatal short bowel syndrome as a model of intestinal failure: physiological background for enteral feeding. *Clin Nutr*. 2013;32(2):162-171. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.09.007.

20. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *World Allergy Organ J.* 2010;3(4):57-161. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x
21. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41-58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
22. Lin YM, Li F, Shi XZ. Mechanical stress is a pro-inflammatory stimulus in the gut: in vitro, in vivo and ex vivo evidence. *PLoS One.* 2014;9(9):e106242. DOI: 10.1371/journal.pone.0106242
23. Vanderhoof JA, Young RJ. Hydrolyzed versus nonhydrolyzed protein diet in short bowel syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:107-112. DOI: 10.1097/00005176-200401000-00024
24. Wisniewski J, Lieberman J, Nowak-Wegrzyn A, et al. De novo food sensitization and eosinophilic gastrointestinal disease in children post-liver transplantation. *Clin Transplant.* 2012;26(4):365-371. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2012.01670.x
25. Weale AR, Edwards AG, Bailey M, Lear P. Intestinal adaptation after massive intestinal resection. *Postgrad Med J.* 2005;81(953):178-184. DOI: 10.1136/pgmj.2004.023846
26. Pali-Schöll I, Jensen-Jarolim E. Anti-acid medication as a risk factor for food allergy. *Allergy.* 2011;66(4):469-477. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02511.x
27. Piper HG. Intestinal microbiota in short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(4):223-228. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2018.07.007.
28. Sardecka I, Los-Rycharska E, Ludwing H, et al. Early risk factors for cow's milk allergy in children in the first year of life. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(6):44-54. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4159.
29. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr S, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1114-1124. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.025.
30. Hill AD, Spergel JM. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):131-137. DOI: 10.1016/j.anai.2017.10.037
31. Mallol J, Crane J, von Mutius E, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(2):73-85. DOI: 10.1016/j.aller.2012.03.001

The neurology of COVID-19

La neurología de COVID-19

Carlos Cuevas-García,¹ Alejandra Calderón-Vallejo,¹ Laura Berrón-Ruiz²

Abstract

The clinical manifestations of COVID-19 are reminiscent of those of acute respiratory distress syndrome induced by cytokine release syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis that is observed in patients with other coronaviruses such as SARS-CoV and MERS-CoV. Neurologists face the challenge of assessing patients with pre-existing neurological diseases who have contracted SARS-CoV-2, patients with COVID-19 who present neurological emergencies, and patients who are carriers of the virus and have developed secondary neurological complications, either during the course of the disease or after it. Some authors and recent literature reports suggest that the presence of neurological manifestations in patients who are carriers of SARS-CoV-2 may be associated with a greater severity of the disease.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; Acute respiratory distress syndrome; Cytokine storm; Neurological disorders

Este artículo debe citarse como: Cuevas-García C, Calderón-Vallejo A, Berrón-Ruiz L. La neurología de COVID-19. Rev Alerg Mex. 2020;67(4):338-349

ORCID

Carlos Cuevas-García, 0000-0002-3314-5893; Alejandra Calderón-Vallejo, 0000-0002-6367-9124;
Laura Berrón-Ruiz, 0000-0002-3290-8705

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

Recibido: 2020-11-20
Aceptado: 2020-11-22
DOI: 10.29262/ram.v67i4.828

Correspondencia: Carlos Cuevas-García.
cacu61152@hotmail.com



Resumen

Las manifestaciones clínicas de COVID-19 recuerdan las del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda inducido por el síndrome de liberación de citocinas y la linfocitosis hemofagocítica observada en pacientes con otros coronavirus como SARS-CoV y MERS-CoV. Los neurólogos tienen el reto de evaluar pacientes con enfermedades neurológicas preexistentes que contraen SARS-CoV-2, pacientes con COVID-19 que presentan emergencias neurológicas y pacientes portadores del virus que desarrollan complicaciones neurológicas secundarias, durante el curso de la enfermedad o posterior a la misma. Algunos autores y reportes en la literatura recientes sugieren que las manifestaciones neurológicas en pacientes portadores de SARS-CoV-2 pueden asociarse con mayor gravedad de la enfermedad.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; Tormenta de citocinas; Afectaciones neurológicas

Abreviaturas y siglas

CD, células dendríticas

E, *envelope*

ECA2, enzima convertidora de angiotensina 2

EVC, enfermedad vascular cerebral

INF, interferón

LHHS, linfocitosis hemofagocítica secundaria

M, membrana

MERS, síndrome respiratorio del medio oriente

N, nucleocápside

RM, resonancia magnética

S, *spike*

SARS, síndrome respiratorio agudo severo

SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

SIRA, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

SLC, síndrome de liberación de citocinas

SNC, sistema nervioso central

EVC, enfermedad vascular cerebral

Antecedentes

La Organización Mundial de la Salud declaró la enfermedad respiratoria causada por el virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) como pandemia, el 11 de marzo de 2020.¹

Hasta el día 2 de noviembre se habían reportado, 46 838 194 de casos confirmados y 1 204 003 de muertes en el mundo y México reportó 929 392 casos confirmados y 91 895 muertes para la misma fecha.²

La naturaleza altamente transmisible del SARS-CoV-2, su presencia en portadores asintomáticos y el amplio espectro de la enfermedad constituyen un enorme reto para todos los sistemas de salud en el mundo.

Los síntomas de la infección por SARS-CoV-2 se manifiestan después de un periodo de incubación de cinco días (dos a 14 días), los más comunes son fiebre, tos, fatiga, cefalea, hemoptisis y disnea; en

casos graves, neumonía, alteraciones cardíacas y falla multiorgánica. Las comorbilidades asociadas, edad avanzada, enfermedades cardiovasculares o respiratorias preexistentes, obesidad y diabetes mellitus se han asociado con mayor gravedad y mal pronóstico.³

Las manifestaciones clínicas de COVID-19 (*coronavirus disease 19*) semejan las manifestaciones de SIRA (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda) inducido por el síndrome de liberación de citocinas (SLC) y la linfocitosis hemofagocítica secundaria (LHHS) que se han observado en pacientes con otros coronavirus como SARS-CoV y MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*).⁴

El síndrome respiratorio agudo es la característica clínica más importante de la enfermedad; SARS-CoV-2 puede afectar a otros órganos y sistemas, incluyendo al sistema nervioso central.

Los neurólogos tienen el reto de evaluar pacientes con enfermedades neurológicas preexistentes que contraen el virus, pacientes con COVID-19 que presentan emergencias neurológicas y pacientes portadores de COVID-19 que desarrollan complicaciones neurológicas secundarias, durante el curso de la enfermedad o posterior a la misma, algunos autores y reportes recientes sugieren que la presencia de manifestaciones neurológicas en pacientes portadores de SARS-CoV-2 puede asociarse a mayor gravedad de la enfermedad.

Respuesta inmunitaria contra SARs-CoV-2

Los coronavirus son una familia de virus ARN que se encuentran en todo el mundo y ocasionan cuadros respiratorios, con frecuencia leves; sin embargo, durante 2002 y 2003, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) afectó a más de 8000 personas en el mundo, con una mortalidad de 10 % y en 2012 el MERS afectó a cerca de 2500 personas, con una mortalidad de 35 %.⁵

Los coronavirus reciben su nombre por las proyecciones en forma de corona que presentan al microscopio. En su estructura tienen cuatro proteínas importantes: *spike* (S), de membrana (M), *envelope* (E) y nucleocápside (N).

La infección por coronavirus se adquiere por exposición a microgotas que exhalan los individuos infectados o por contacto directo con partículas virales. Esta infección induce autofagia, desprendimiento de la membrana basal e inhibición de la expresión de la proteína de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que induce daño pulmonar agudo. La liberación de viriones favorece la infección de células vecinas y genera daño sistémico, dado que la proteína ECA2 está distribuida ampliamente en múltiples sitios del organismo como mucosa oral, nasal, pulmonares, huesos, bazo, piel, corazón, arterias, riñones, tejido adiposo, tejido reproductor y sistema nervioso central (SNC [tálamo, cerebelo, núcleo olivar inferior]).^{5,6,7}

La infección por SARS-CoV-2 genera una respuesta inmunitaria localizada inicialmente al tracto respiratorio, con reclutamiento de macrófagos, monocitos, liberación de citocinas y formación de una respuesta adaptativa por parte de las células T y B; en la mayoría de los casos el proceso remite, sin embargo, algunos pacientes evolucionan a formas graves y sistémicas (figura 1).⁸

La respuesta inmunológica innata

La respuesta inmunológica innata está mediada por una interacción compleja entre las células de la respuesta inmune innata (macrófagos, neutrófilos, células dendríticas [CD]) y las células epiteliales del órgano blanco.

Cuando el virus ingresa a la célula, su ARN es reconocido por los patrones receptores de reconocimiento de patógenos que se expresan en las células epiteliales y macrófagos alveolares.⁹

Estos receptores de reconocimiento de patógenos incluyen a TLR3, TLR7 y TLR8, activan una cascada de señalización que desencadena el reclutamiento de factores de transcripción como NFκB, IRF3, IRF7 entre otros y amplifica la respuesta inmune innata, a través de las vías JAK-STAT.⁹

Los patrones receptores de reconocimiento de patógenos activados codifican y regulan la transcripción de los interferones (INF) tipos I y III y diversas quimiocinas, cuya función es amplificar la respuesta inmune, atraer más leucocitos de la respuesta innata (neutrófilos, monocitos, células *natural killer* y CD), que a su vez producen más quimiocinas y reclutamiento linfocitario (cuadro 1).

Las CD y macrófagos captan, procesan y presentan fracciones del virus, a través de sus moléculas de histocompatibilidad para que estas sean reconocidas por los linfocitos T.^{10,11,12,13}

El SARS-CoV-2, a diferencia de otros coronavirus, tiene la capacidad de eludir los efectos de INF-I e INF-III, que ocasionan pérdida de control viral en la fase temprana de la infección, aparición de edema pulmonar, hipoxia y progresión a fibrosis pulmonar en las fases tardías.

Respuesta inmune adaptativa

La respuesta inmune adaptativa a SARS-CoV-19 ocurre en los primeros siete a 10 días de la infección.

La memoria de células B y de plasmablastos de expansión se detectan tempranamente en la infección, con secreción de anticuerpos IgM e IgA entre los días cinco y siete y de IgG entre el día siete y el 10 después del inicio de los síntomas. En general, los títulos séricos de IgM e IgA declinan después de 28 días y los títulos séricos de IgG aproximadamente a los 49 días.¹³

La respuesta humoral induce la formación de anticuerpos, especialmente del isotipo IgG, dirigidos contra el dominio RBD (*receptor binding do-*

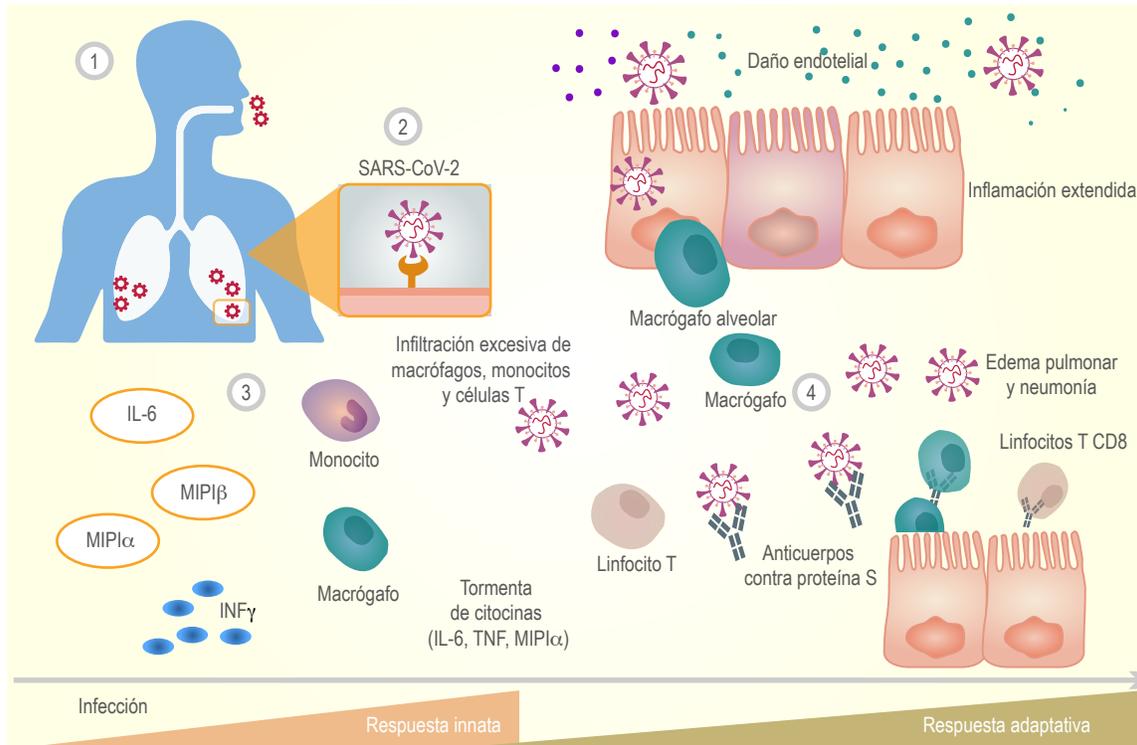


Figura 1. Respuesta inmunitaria durante la infección por SARS-CoV-2. 1. El virus llega a los alveolos pulmonares y al epitelio respiratorio. 2. La proteína S del virus se une al receptor celular ECA2. 3. Macrófagos alveolares y células epiteliales secretan citocina y quimiocinas como IL-6, MIP1 α , MIP1 β e INF- γ . 4. Se ha propuesto que la linfopenia marcada afecta la función de las células T y hay una producción disminuida de interferones. Las células T activas contribuyen a la exacerbación de las respuestas inflamatorias, que pueden causar daño pulmonar. Los anticuerpos participan en citotoxicidad mediada por anticuerpos junto con las células T CD8; también los anticuerpos podrían tener una función neutralizante. Estos últimos datos todavía no están completamente claros.

mine) de la glucoproteína S, que inhibe la unión del virus a las proteínas ECA2.

Simultáneamente, SARS-CoV-2 activa a las células T en la primera semana de infección y la memoria específica de las células CD4⁺ y CD8⁺ al virus; alcanza su pico en las primeras dos semanas y permanece en niveles bajos por 100 días.¹⁴ La relación entre la carga viral y la respuesta inmunitaria podría influir en la calidad de la respuesta de la célula T; sin embargo, se requieren más estudios para comprender esta relación.

La linfopenia es un indicador de gravedad y suele ser transitoria; afecta a las células T CD4⁺, T CD8⁺, células B y *natural killer*; además, IL-6, IL-10 o TNF α muestran altas concentraciones. Se observa activación de células T y concentraciones

elevadas de moléculas proapoptóticas como FAS (CD95), véase cuadro 2.^{15,16,17,18}

Neotropismo en la infección por SARS-CoV-2

El neotropismo es la capacidad de un patógeno para invadir y sobrevivir en el sistema nervioso. Se ha demostrado la afinidad de SARS-CoV-2 por el sistema nervioso; los mecanismos por los cuales puede ocurrir se describen a continuación.

Daño por infección directa

Se ha detectado material genético y proteínas de varios virus en muestras de tejido del sistema nervioso, que sugiere la probabilidad de que virus pueden invadir directamente el sistema nervioso y causar daño.

Cuadro 1. Cambios en los leucocitos de la respuesta innata durante la infección de SARS-CoV-19		
Leucocitos	Cambios durante la infección	Cambio de fenotipo y función
Neutrófilos	Se incrementan en la infección severa	Baja regulación en la desgranulación y las vías de activación
Eosinófilos	Disminuyen en el inicio de la infección grave y recuperan sus niveles cuando el paciente se restablece	
Monocitos	Se incrementa su migración a pulmón. Aumentan en sangre periférica durante la recuperación	Se han identificado pacientes COVID-19 una población de monocitos CD206+ CD16+ CD11b+ CD68+ CD163+. Hay un incremento de marcadores inflamatorios en los monocitos durante la recuperación
Macrófagos	Incremento en pulmón	Se ha identificado una subpoblación de macrófagos inflamatorios en los pulmones de pacientes con COVID-19
Células <i>natural killer</i>	Disminuyen durante la infección	Se incrementa la expresión del receptor inhibitor NKG2A. Se observa trastornos producción de citocinas en pacientes con infección severa

Propagación por la circulación sanguínea o la barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica se compone del endotelio vascular, astrocitos, pericitos y matriz extracelular. El endotelio de nuestro organismo expresa ECA2 y por esta razón tiene riesgo de ser invadido por SARS-CoV-2. Se ha demostrado la presencia de partículas virales de SARS-CoV-2 en el endotelio capilar y neuronas del lóbulo frontal, las cuales contienen partículas virales; la microscopía electrónica muestra, además, endocitosis y exocitosis de partículas virales a través de las células endoteliales.^{19,20}

Una vez que el virus tiene acceso al tejido vascular y neuronal inicia un nuevo ciclo de replicación, daño del tejido vascular y neuronal, al entrar en contacto con la ECA2 de las neuronas, la glía y los vasos.

Una liberación secundaria a la circulación sanguínea puede incrementar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a través de la producción de citocinas y promover la entrada del virus al cerebro y causar encefalitis viral.

El proceso de inflamación sistémica que caracteriza a COVID-19 aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permite que las células inmunes infectadas, citocinas y posiblemente el virus se introduzcan al SNC.²¹

Diseminación trans-sináptica y daño neuronal

La vía neuronal es el mecanismo más importante para que los virus neurotrópicos ingresen al SNC a través del transporte neuronal anterógrado o retrógrado a través de proteínas motoras como dineínas y quinesinas.¹⁰

El ingreso directo a través del nervio olfatorio y la lámina cribosa es otro mecanismo potencial del SARS-CoV-2 para entrar al SNC (figura 2).

La organización anatómica única del bulbo y nervios olfatorios en la cavidad nasal y frontal anterior es un canal expedito y directo entre el epitelio nasal y el SNC. El SARS-COV-2 puede ingresar al cerebro vía el tracto olfatorio y posteriormente alcanzar el parénquima cerebral y el líquido cefalorraquídeo a través del nervio y bulbo olfatorios en los siguientes siete días y generar reacción de inflamación y desmielinización.^{22,23}

En Italia, Politi *et al.* informaron sobre una técnica radiológica de 25 años que laboraba en un área COVID, quien presentó tos seca leve y posteriormente anosmia y disgeusia persistente y severa sin datos respiratorios. La resonancia magnética de cráneo mostró hiperintensidad cortical en el giro recto derecho e hiperintensidad sutil en el bulbo olfatorio, con prueba de PCR positiva para SARS-CoV-2; 28 días después tuvo remisión de la anosmia, disgeusia y de las alteraciones de la re-

Cuadro 2. Cambios en los linfocitos de la respuesta innata durante la infección de SARS-CoV-19		
Linfocitos	Cambio en la frecuencia durante la infección	Cambio de fenotipo y función
Células T CD4	Disminuyen en pacientes con enfermedad grave. Hay aumento de las células T CCR6+ CD4+ en enfermedad grave. Durante la recuperación se recupera su número	Disminuye la producción de INF- γ y se incrementa TNF α
Células T CD8	Disminuyen en la infección grave en sangre periférica. Hay expansión clonal en los pulmones en pacientes con enfermedad grave. Su número vuelve a la normalidad durante la recuperación del paciente	Mayor expresión de CD25, PD-1, granzima B y perforinas. Respuesta de INF elevada en pacientes con enfermedad grave
Células B	Su número y centros germinales se incrementan	Aumento de plasmablastos, disminuyen las células B de memoria y aumentan las células B transicionales
Células T	Disminuyen	

sonancia magnética. Estos hallazgos sugieren que SARS-CoV-2 puede invadir el cerebro a través de la vía olfatoria y causar disfunción olfatoria de origen sensorineural.²⁴

Daño hipóxico

SARS-CoV-2 induce disfunción y falla en el intercambio alveolar de gases y produce en forma secundaria hipoxia en el SNC por aumento en el meta-

bolismo anaeróbico en las mitocondrias de células cerebrales, con presencia de vasodilatación, edema, edema intersticial, obstrucción del flujo sanguíneo cerebral y clínicamente puede manifestarse como cefalea secundaria a isquemia.

Si la hipoxia persiste, el trastorno circulatorio y el edema cerebral pueden empeorar y generar hipertensión endocraneana, manifestada como somnolencia, edema bulbar y coma o muerte.¹²

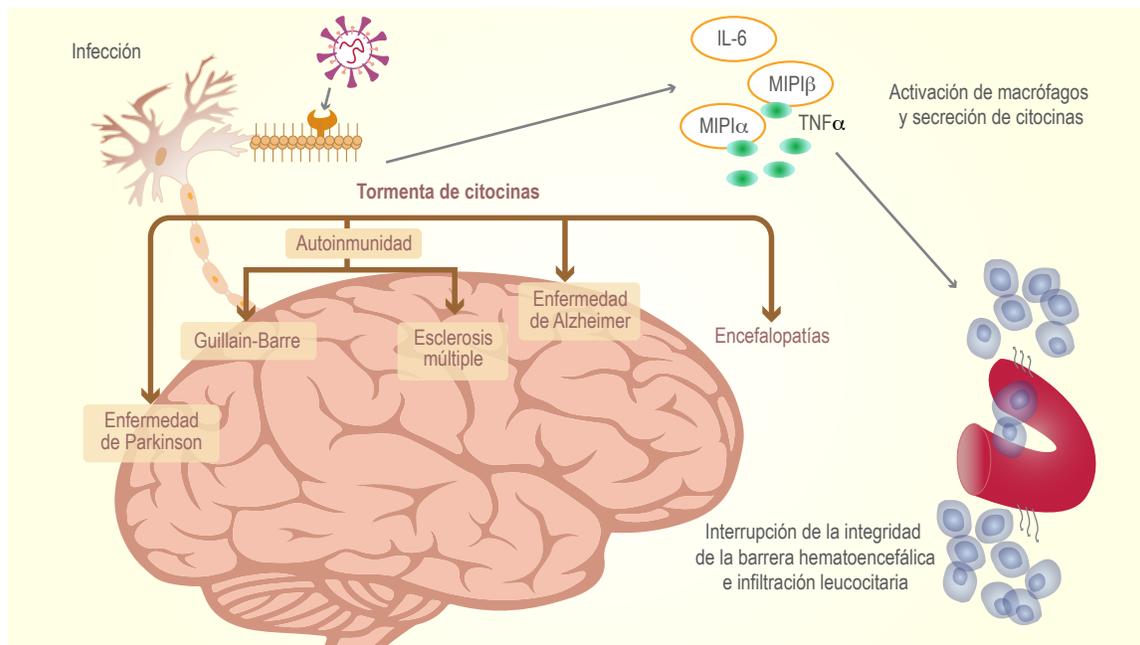


Figura 2. Los mecanismos patológicos de la participación del SNC mediada por el sistema inmunitario en la infección por SARS-CoV-2. Después de la infección de SARS-CoV-2 en el SNC, se activan los macrófagos con liberación extrema de citocina y quimiocinas e infiltración de linfocitos en el SNC, por lo tanto se manifiestan diversos trastornos neurológicos.

Enzima convertidora de angiotensina 2 y el neurotropismo

Los receptores ECA2 dentro del cerebro humano se expresan en neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, sustancia negra, ventrículos, giro temporal medial, corteza posterior del cíngulo y bulbo olfatorio.

Se ha identificado la expresión de ECA2 en corteza motora, citoplasma de neuronas, células gliales y vías simpáticas del tallo cerebral.

SARS-CoV-2 también puede interactuar con la ECA2 expresada en el endotelio capilar, con daño a la barrera hematoencefálica, ingresando al SNC atacando el sistema vascular.

La neurología del COVID-19

Las manifestaciones neurológicas de la infección por SARs-CoV-2 cada vez se reportan con más frecuencia; los esfuerzos de los neurólogos están dirigidos al oportuno control de los síntomas y de los mecanismos responsables de ello y proporcionar el tratamiento más adecuado.

Desde el reporte inicial del estudio realizado en China con 214 pacientes hospitalizados por COVID-19, los resultados muestran que hasta un tercio de ellos presentaban manifestaciones neurológicas que incluían alteraciones del estado mental y enfermedad cerebral vascular aguda, especialmente los pacientes con enfermedad respiratoria severa.²⁵

Los reportes actuales incluyen, además, otros síntomas y signos como anosmia, ageusia, encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda, encefalopatía tóxica-metabólica, cefalea, mialgia, insuficiencia respiratoria central, mielitis, ataxia y diversas manifestaciones neuropsiquiátricas.

Algunos autores, refieren otros datos neurológicos: cefalea, mareos, vértigo, alteración de la conciencia, deterioro neurológico focal, compromiso de nervios craneales, crisis convulsivas y, en menor proporción, meningoencefalitis, encefalopatía necrosante aguda severa, edema cerebral y enfermedad vascular cerebral (EVC) (cuadro 3).

Se ha descrito la frecuencia de alteraciones neurológicas que se manifiestan en el gusto-olfato (35.6 %), mialgias (18.5 %), cefalea (10.7 %), enfermedad vascular (8.1 %), alteraciones del estado mental (7.8 %), convulsiones (1.5 %) y otras menos frecuentes: ataxia, neuralgia, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Miller Fisher, hemorragia intracerebral, polineuritis.²⁶

Cuadro 3. Principales manifestaciones neurológicas en COVID-19

Sistema nervioso periférico

- Hiposmia o anosmia
- Disgeusia
- Debilidad general
- Neuropatía craneal
- Polineuropatía
- Síndrome de Guillain-Barré

Sistema nervioso central

- Cefalea
- Vértigo
- Enfermedad vascular cerebral
- Crisis convulsivas
- Estado epiléptico
- Confusión
- Delirio
- Estupor
- Coma
- Encefalitis

Otras manifestaciones

- Mialgias
- Encefalomielitis
- Encefalitis autoinmune

La presencia de síntomas neurológicos como EVC, deterioro del estado de conciencia y lesiones músculo esqueléticas se han asociado a mal pronóstico.

Anosmia y ageusia

La ausencia o disminución de la olfacción (hiposmia o anosmia) y del sentido del gusto (hipogeusia, disgeusia) son síntomas comunes entre pacientes con COVID-19 y se ha propuesto también que pueden ser indicativos del potencial efecto neurotrópico del coronavirus para invadir el cerebro.²⁷

En el estudio chino referido anteriormente, que incluyó a 214 pacientes con COVID-19, 5.6 % presentaban hipogeusia y 5.1 % hiposmia.²⁵

En otro estudio europeo multicéntrico de 417 pacientes, se refiere una frecuencia de disfunción olfatoria de 85 % y de disfunción gustativa de 88 % en los pacientes estudiados. Estas alteraciones ocurrieron de forma muy temprana en 11.8 % de los casos y la recuperación de la olfacción aconteció en 44 % de los casos.²³

Cefalea

La cefalea es una de las molestias iniciales más comunes en pacientes con COVID-19. Aunque la prevalencia varía en los distintos reportes, se ha propuesto que puede afectar hasta una tercera parte de los pacientes. Su presencia se ha asociado a mecanismos neuroinflamatorios secundarios a la presencia de citocinas y quimiocinas que estimulan las neuronas sensoriales nociceptivas y producen dolor.^{28,29,30,31,32,33}

Enfermedad vascular cerebral (EVC) aguda

Múltiples estudios demuestran que pacientes con COVID-19 pueden desarrollar EVC isquémico agudo, aunque la frecuencia exacta y los factores de riesgo asociados no son claros. Aunque algunos reportes describen casos de EVC con formas leves de COVID-19, la gran mayoría de los casos de EVC se asocia con formas moderadas o severas de COVID-19. En un estudio el riesgo de EVC isquémico en pacientes con infección por SARS-CoV-2 severo (n = 31) fue más alto que en pacientes con influenza estacional (n = 3, 1.6 % *versus* 0.2 %, razón de momios = 7.6, IC 95 % = 2.3-25.2),³¹ la mortalidad fue de 38 %. En otro reporte, Mao *et al.* describieron cinco pacientes con EVC (80 % isquémicos) que tenían formas graves de COVID-19 con aumento en los niveles de dímero D, trombocitopenia y afectación múltiple de órganos.²⁵

Los mecanismos de la EVC en COVID-19 son numerosos. El estado hipercoagulable que acompaña a las formas severas de la enfermedad es el mayor factor observable, así como la coexistencia de complicaciones cardíacas que llevan a la formación de fuentes embólicas.

La infección por SARS-CoV-2 puede causar “tormenta de citocinas”, que puede ser uno de los factores asociados al desarrollo de EVC. Estos pacientes cuando cursan con infección severa y en estado crítico presentan niveles elevados de dímero D y reducción importante de plaquetas, lo que puede predisponer a EVC.^{32,33,34,35,36,37,38,39}

El manejo de pacientes con COVID-19 y EVC constituye un reto que requiere mayores investigaciones. Los protocolos hospitalarios para reconocer rápidamente EVC se han complicado por la coexistencia de eventos respiratorios y otras comorbilidades en los pacientes con COVID-19, los cuales pueden requerir sedación profunda, sobre todo los casos severos, lo que dificulta el reconocimiento de

cambios neurológicos. Las redes diseñadas para la evaluación y triaje de EVC y el envío hacia centros donde pueda efectuarse el tratamiento inmediato del EVC agudo (incluyendo trombectomía) no están funcionando debido a la fractura de los protocolos de transferencia en sistemas hospitalarios que han estado al límite de su capacidad por la pandemia.

Las estrategias de prevención secundaria, incluida la administración de medicamentos anti-trombóticos, también deberán ser modificados en los pacientes que en forma incrementada presentan complicaciones isquémicas y hemorrágicas.

Por otro lado, llama la atención que a pesar del reconocimiento cada día mayor de EVC como una complicación de COVID-19, la hospitalización por este motivo haya disminuido sustancialmente durante la pandemia, como se ha demostrado en reportes de múltiples regiones y en un análisis de un estudio radiológico nacional de *software* de tomografía computada perfusoria. La disminución de pacientes que presentan EVC agudo, la cual no tiene una explicación clara, se acompaña de un decremento en las evaluaciones de urgencia y representa probablemente el temor de los pacientes a contagiarse en hospitales y servicios de urgencia.

El efecto de dicho retraso en la atención y manejo del EVC en pacientes es difícil de cuantificar, pero dada la mejoría sustancial ya conocida en el manejo del EVC agudo, es probable que en el futuro mediato veamos los efectos tardíos en el EVC como una secuela de esta pandemia.⁴⁰

Encefalitis viral

SARS-CoV-2 puede invadir el SNC e inducir la presencia de enfermedades como la encefalitis. Existe escasa evidencia de la presencia de encefalitis secundaria a SARS-CoV-2. El diagnóstico temprano de encefalitis viral es crítico.

En Wuhan se confirmó la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo de un paciente con COVID-19 al secuenciar el genoma, lo que confirmó la sospecha clínica de encefalitis viral por COVID-19; el paciente presentó cefalea, fiebre y crisis. La resonancia magnética reveló restricción en la difusión del lóbulo temporal derecho, atrofia hipocámpal y ventriculitis; además, se detectó ARN de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo. No queda claro si alguna de las manifestaciones reportadas en el paciente se debió a causas distintas a encefalitis.⁴¹

Encefalopatía necrosante hemorrágica aguda Recientemente, Poyiadji *et al.* reportaron un caso de encefalopatía aguda en una mujer mayor de 50 años con encefalopatía aguda e infección por SARS-CoV-2, corroborada por prueba de PCR positiva tomada de nasofaringe. El estudio del líquido cefalorraquídeo fue negativo para bacterias, herpes simple 1 y 2, virus de varicela zoster y virus del Nilo del oeste. La resonancia magnética con gadolinio como medio de contraste demostró lesiones hemorrágicas redondeadas con reforzamiento en anillo en el tálamo, lóbulos temporales mediales y regiones subinsulares. Los autores indicaron que estos hallazgos sugieren la presencia de encefalopatía necrosante hemorrágica aguda.⁴²

Se ha indicado que la encefalopatía necrosante hemorrágica aguda causa “tormenta de citocinas”, generando elevación de citocinas proinflamatorias como interleucina (IL) 6, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF α), IL-10, IL-15, IL-1B, TNF soluble al receptor e interferón gamma más linfocitos, en particular CD56+, células *natural killer* que conllevan daño cerebral mediante alteraciones de la barrera hematoencefálica por tripsina y metaloproteasa-9 de la matriz sin ruptura de la pared del vaso.^{43,44,45}

Otras

Las complicaciones neurológicas del COVID-19 no se limitan al SNC. Al igual que con otros virus

SARS, han emergido reportes de complicaciones neuromusculares por SARS-CoV-2, incluyendo casos de síndrome de Guillain-Barré y problemas musculares manifestados por mialgias y niveles séricos de CPK. Es probable que sea poco reportado el compromiso del sistema nervioso periférico; además, se requieren estudios de neurofisiología para determinar la incidencia y las características fidedignas de estas manifestaciones. En el caso de la polineuropatía en el contexto de COVID-19, esta tiene un curso temprano y sigue un patrón parainfeccioso. La naturaleza neuroinvasiva del virus SARS-CoV-2, favorecida por un entorno inflamatorio, desencadena una respuesta inmunológica aberrante, secundaria al mimetismo molecular que conduce a la desmielinización periférica.^{38,46,47,48}

Conclusión

Es importante dilucidar los defectos de la respuesta inmune que ocurren en los individuos infectados por SARs-CoV-2 y que dan como resultado una baja respuesta protectora o liberación excesiva de citocinas que conllevan a inflamación severa y falla multisistémica. Una mejor comprensión de estos eventos contribuiría al diseño de abordajes terapéuticos y delimitación de biomarcadores pronósticos que posiblemente eviten secuelas, como las neurológicas, que impidan la restauración a una vida personal, laboral o escolar normal y generen impacto económico a las instituciones de salud.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra, Suiza: Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19). Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus>
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University & Medicine [Internet]. EE. UU.: Johns Hopkins University & Medicine; c2021. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
4. Majid F, Ali M, Somayeh M, Cyrus AR. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):3-19. DOI: 10.3233/JAD-200581
5. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;1-28. DOI: 10.1007/s11481-020-09944-5
6. Mohammadi S, Moosaie F, Aarabi MH. Understanding the immunologic characteristics of neurologic manifestations of SARS-CoV-2 and potential immunological mechanisms. *Mol Neurobiol.* 2020;57(12):5263-5275. DOI: 10.1007/s12035-020-02094-y

7. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451-1454. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3
8. Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. Early clinical and CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(2):338-343. DOI: 10.2214/AJR.20.22961
9. García LF. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1441. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01441
10. Chong K, Mehta PR, Shukla G, Mehta AR. COVID-19, SARS and MERS: a neurological perspective. *J Clin Neurosci.* 2020;77:13-16. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.04.124
11. Cheng Q, Yang Y, Gao J. Infectivity of human coronavirus in the brain. *EBioMedicine.* 2020;56:102799. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102799
12. Li H, Xue Q, Xu X. Involvement of the nervous system in SARS-CoV-2 infection. *Neurotox Res.* 2020;38(1):1-7. DOI: 10.1007/s12640-020-00219-8
13. Kursat-Azkur A, Akdis M, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger C, O'Mahony L, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020;75(7):1564-1581. DOI: 10.1111/all.14364
14. Guihot A, Litvinova E, Autran B, Debré P, Vieillard V. Cell-mediated immune responses to COVID-19 infection. *Front Immunol.* 2020;11:1662. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01662
15. Kim SY, Kim DW. Does the clinical spectrum of coronavirus disease 2019 (COVID-19) show regional differences? *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2020;13(2):83-84. DOI: 10.21053/ceo.2020.00612
16. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, Abbadi NE, Ouahabi AE. COVID-19 and SARS-CoV-2 infection: pathophysiology and clinical effects on the nervous system. *World Neurosurg.* 2020;140:49-53. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.05.193
17. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol.* 2020;267(8):2179-2184. DOI: 10.1007/s00415-020-09929-7
18. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: therapeutic opportunities. *Cell Biol Int.* 2020;44(9):1792-1797. DOI: 10.1002/cbin.11403
19. Koralnik IJ, Kenney LT. COVID-19: a global threat to the nervous system. *Ann Neurol.* 2020;88(1):1-11. DOI: 10.1002/ana.25807
20. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413:116832. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116832
21. Brouwer MC, Ascione T, Pagliano P. Neurologic aspects of COVID-19: a concise review. *Infez Med.* 2020;28(Suppl 1):42-45. Disponible en: https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_28_suppl1_2020_7.pdf
22. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767-783. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
23. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, de Siaty DR, Horoi M, D Le Bon S, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(8):2251-2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1
24. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1028-1029. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
25. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, Quanwei H, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
26. Tsai ST, Lu MK, San S, Tsai CH. The neurologic manifestations of coronavirus disease 2019 pandemic: a systemic review. *Front Neurol.* 2020;11:498. DOI: 10.3389/fneur.2020.00498

27. Xiangming Meng, Yanzhong Deng, Zhiyong Dai, Zhisheng Meng. COVID-19 and anosmia: a review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(5):102581. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102581
28. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a real headache! *Headache.* 2020;10.1111/head.13856. DOI: 10.1111/head.13856
29. Yavarpour-Bali H, Ghasemi-Kasman M. Update on neurological manifestations of COVID-19. *Life Sci.* 2020;257:118063. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118063
30. Correia AO, Feitosa PWG, Moreira JLDS, Nogueira SÁR, Fonseca RB, Nobre MEP. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2020;37:27-32. DOI: 10.1016/j.npbr.2020.05.008
31. Merkler A, Parikh N, Mir S, Gupta A. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID19) vs patients with Influenza. *JAMA Neurol.* 2020;77(11):1-7. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2730
32. Ferrarese C, Silani V, Priori A, Galimberti S, Agostoni E, Monaco S, et al. An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of COVID-19 (NEUROCOVID). *Neurol Sci.* 2020;41(6):1355-1359. DOI:10.1007/s10072-020-04450-1
33. Vacchiano V, Riguzzi P, Volpi L, Tappatà M, Avoni P, Rizzo G, et al. Early neurological manifestations of hospitalized COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020 Aug;41(8):2029-2031. DOI:10.1007/s10072-020-04525-z
34. Sharifian-Dorche M, Huot P, Osharov M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci.* 2020;417:117085. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117085
35. Nepal G, Rehrig JH, Shrestha GS, Shing YK, Yadav JK, Ojha R, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. *Crit Care.* 2020;24(1):421. DOI: 10.1186/s13054-020-03121-z
36. Pinna P, Grewal P, Julianne P, Hall JP, Tavarez T, Dafer RM, et al. Neurological manifestations and COVID-19: experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J Neurol Sci.* 2020;415:116969. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116969
37. Wang L, Shen Y, Li M, Chuang H, Ye Y, Zhao H, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2020;267(10):2777-2789. DOI: 10.1007/s00415-020-09974-2
38. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med.* 2020;288(3):335-344. DOI: 10.1111/joim.13089
39. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOV registry. *Neurology.* 2020;95(8):e1060-e1070. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009937
40. Divani AA, Andalib S, di Napoli M, Lattanzi S, Shazam-Hussain M, Biller J, et al. Coronavirus disease 2019 and stroke: clinical manifestations and pathophysiological insights. *J Stroke Cerebr Dis.* 2020;29(8):104941. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941
41. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-58. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
42. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B, et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. 2020;296(2):E119-E120. DOI: 10.1148/radiol.2020201187
43. Krett J, Jewett GA, Elton-Lacasse C, Fonseca K, Hahn C, Selena A, et al. Hemorrhagic encephalopathy associated with COVID-19. *J Neuroimmunol.* 2020;346:577326. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577326
44. Dixon L, Varley J, Gontsarova A, Mallon D, Tona F, Muir D, et al. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5):e789. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000789

45. Safaa Saeed Al Mazrouei, Ghufraan Aref Saeed, Abeer Ahmed Al Helali, Manzoor Ahmed. COVID-19-associated encephalopathy: neurological manifestation of COVID-19. *Radiol Case Rep.* 2020;15(9):1646-1649. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.07.009
46. Orsucci D, Caldarazzo-lenco E, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *Drugs Context.* 2020;9:2020-5-1. DOI: 10.7573/dic.2020-5-1
47. Kilinc D, van de Pasch S, Doets AY, Jacobs BC, van Vliet J, Garssen MPJ. Guillain-Barré syndrome after SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol.* 2020;27(9):1757-1758. DOI: 10.1111/ene.14398.
48. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: the first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease More to come with myositis in the offing. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5):e781. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000781

Follow-up of patients after COVID-19 pneumonia. Pulmonary sequelae

Seguimiento de los pacientes después de neumonía por COVID-19. Secuelas pulmonares

Iván Chérrez-Ojeda,¹ Laura Gochicoa-Rangel,² Antonio Salles-Rojas,² Hans Mautong¹

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infection caused by SARS-CoV-2 that has caused an unprecedented pandemic with a high rate of morbidity and mortality worldwide. Although most cases are mild, there are a considerable number of patients who develop pneumonia or even acute respiratory distress syndrome (ARDS). After having recovered from the initial disease, many patients continue with various symptoms (fatigue, dry cough, fever, dyspnea, anosmia, and chest pain, among others.), which has led to consider the possible existence of “post-COVID-19 syndrome”. Although the definition and validity of this syndrome are not clear yet, several studies report that individuals who have recovered from COVID-19 may have persistent symptoms, radiological abnormalities, and compromised respiratory function. Current evidence suggests that there is a large number of pulmonary sequelae after COVID-19 pneumonia (interstitial thickening, ground glass opacities, crazy paving pattern, and bronchiectasis, among others). Likewise, it seems that pulmonary function tests (spirometry, DLCO, 6MWT, and measurement of maximum respiratory pressures), in addition to high-resolution computed axial tomographies (CAT scan), are useful for the assessment of these post-COVID-19 pulmonary sequelae. This review aims to describe the possible pulmonary sequelae after COVID-19 pneumonia, as well as to suggest diagnostic procedures for their correct assessment and follow-up; thus, allowing proper management by a multidisciplinary medical team.

Key words: Follow-up; Pneumonia; COVID-19; Sequelae; Pulmonary function tests

Este artículo debe citarse como: Chérrez-Ojeda I, Gochicoa-Rangel L, Salles-Rojas A, Mautong H. Seguimiento de los pacientes después de neumonía por COVID-19. Secuelas pulmonares. Rev Alerg Mex. 2020;67(4):350-369

ORCID

Iván Chérrez-Ojeda, 0000-0002-1610-239X; Laura Gochicoa-Rangel, 0000-0003-3009-5867; Antonio Salles-Rojas, 0000-0002-1823-592X; Hans Mautong, 0000-0002-4588-6605

¹Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Samborondón, Ecuador

²Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Departamento de Fisiología Respiratoria, Ciudad de México, México

Correspondencia: Iván Chérrez-Ojeda. ivancherez@gmail.com

Recibido: 2020-08-04

Aceptado: 2020-08-19

DOI: 10.29262/ram.v67i4.847



Resumen

COVID-19 es la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, la cual ha ocasionado una pandemia sin precedentes, con gran cantidad de infectados y muertos en el mundo. Aunque la mayoría de los casos son leves, existe una cantidad considerable de pacientes que desarrollan neumonía o, incluso, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Luego de recuperarse del cuadro inicial, muchos pacientes continúan con diversos síntomas (fatiga, tos seca, fiebre, disnea, anosmia, dolor torácico, entre otras), lo que ha llevado a considerar la posible existencia del "síndrome pos-COVID-19". Aunque la definición y validez de este síndrome aún no son claras, varios estudios reportan que los individuos recuperados de la COVID-19 pueden tener persistencia de síntomas, anomalías radiológicas y compromiso en la función respiratoria. La evidencia actual sugiere que existe gran cantidad de secuelas pulmonares después de una neumonía por COVID-19 (engrosamiento intersticial, infiltrado en vidrio esmerilado, patrón en empedrado, bronquiectasias, entre otras.). De igual forma, parece ser que las pruebas de función pulmonar (espirometría, prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono, prueba de caminata de seis minutos y la medición de las presiones respiratorias máximas), además de la tomografía axial computarizada de alta resolución, son útiles para evaluar las secuelas pulmonares pos-COVID-19. En esta revisión se pretende describir las posibles secuelas a nivel pulmonar posteriores a neumonía por COVID-19, así como sugerir procedimientos diagnósticos para su correcta evaluación y seguimiento, que permitan el manejo adecuado por parte de un equipo médico multidisciplinario.

Palabras clave: Seguimiento; Neumonía; COVID-19; Secuelas; Pruebas de función pulmonar

Abreviaturas y siglas

AFOP, neumonía organizada fibrinoide aguda

Ax, área de reactividad

COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019

DLCO, difusión pulmonar de monóxido de carbono

DR-6m, distancia recorrida en seis minutos.

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERV, volumen de reserva espiratoria

EtCO₂, bióxido de carbono al final de la espiración

FEF, flujo espiratorio forzado

FEV1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Fres, frecuencia de resonancia

FVC, capacidad vital forzada

HADS, prueba de ansiedad y depresión hospitalaria

HAP, hipertensión arterial pulmonar

IC, capacidad inspiratoria

KCO, coeficiente de transferencia de monóxido de carbono

MERS, *Middle-East respiratory syndrome*

NO, neumonía organizada

PaCO₂, presión arterial de dióxido de carbono

PaO₂, presión arterial de oxígeno

PC6M, prueba de caminata de seis minutos

PEF, flujo espiratorio pico

PeMáx, presión espiratoria máxima

PFR, pruebas de función respiratoria

PiMáx, presión inspiratoria máxima

Rrs, resistencias a diferentes frecuencias

RV, volumen residual

SARS, *severe acute respiratory syndrome*

SARS-CoV-2, SARS por coronavirus 2

SatO₂, saturación de oxígeno

SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda

SNIP, *sniff nasal inspiratory pressure*

SpO₂, saturación de oxígeno por pulsooximetría

TACAR, tomografía axial computarizada de alta resolución

TLC, capacidad pulmonar total

UCI, unidad de cuidados intensivos

Xrs, reactancias a diferentes frecuencias

Zrs, impedancia respiratoria

Antecedentes

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una infección viral causada por SARS-CoV-2; hasta noviembre de 2020 se han registrado más de 55 millones de personas infectadas, con un total de aproximadamente un millón de personas fallecidas. En América Latina se han contabilizado aproximadamente 425 000 decesos, siendo Brasil y México los países más afectados.¹

La historia natural de la COVID-19, así como sus manifestaciones clínicas han sido descritas ampliamente en la literatura médica.² Es bien conocido que el espectro clínico de COVID-19 comprende desde la infección asintomática hasta el compromiso respiratorio severo que conlleva al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), eventos protrombóticos, falla orgánica y, finalmente, la muerte.³ Sin embargo, cada vez son más los reportes que hablan sobre un posible “síndrome pos-COVID-19”.⁴ Todavía no existe una definición clara sobre esta entidad, pero se ha usado dicho término para referirse a pacientes con síntomas persistentes después de haberse recuperado de COVID-19. De igual manera, los expertos aún no han llegado a un consenso claro entre ellos sobre la validez o importancia de esta condición en la práctica clínica.

En las epidemias anteriores por coronavirus (síndrome respiratorio agudo severo [SARS] y síndrome respiratorio del Medio Oriente [MERS]), los factores de riesgo como la edad y el sexo masculino se asociaron a más complicaciones y peor pronóstico de la enfermedad, siendo una de estas complicaciones la posibilidad de desarrollar una fibrosis pulmonar.^{5,6}

Como ha sido mencionado, los individuos que se han recuperado de SARS (SARS-CoV-2) y MERS, han presentado secuelas funcionales respiratorias, incluso hasta 15 años después de haber padecido la enfermedad. Las principales anomalías reportadas han sido en la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y en la prueba de caminata de seis minutos (PC6M), aunque también se ha reportado, aunque en menor grado, en la mecánica respiratoria como disminución en la capacidad vital forzada (FVC) y la capacidad pulmonar total (TLC).^{7,8,9,10,11}

En la actualidad hay un elevado número de pacientes que han sufrido neumonía por COVID-19. Numerosos enfermos necesitan seguimiento ade-

cuado, especialmente tomando en cuenta que ha sido reportada la posible existencia del síndrome pos-COVID-19, en el que los individuos recuperados de la enfermedad tienen persistencia de síntomas, anomalías radiológicas y compromiso en la función respiratoria.

En la pandemia actual por SARS-CoV-2, varios reportes han demostrado que al menos a corto plazo (uno a tres meses), los pacientes recuperados de COVID-19 pueden cursar con secuelas funcionales parecidas a las reportadas por SARS-CoV y MERS. En estas series se ha señalado consistentemente, que la DLCO es la prueba más afectada en la función respiratoria. Solo un estudio ha reportado disminución en los metros caminados a través de la PC6M y en las presiones inspiratorias máximas (PiMáx). Es interesante notar que aun en los individuos que no requirieron terapia intensiva, la DLCO y algunos parámetros de la espirometría se ven afectados (cuadro 1).^{12,13,14,15,16}

Esta revisión pretende llamar la atención respecto a cuáles son las posibles secuelas que se pueden presentar en los pacientes después de una neumonía por COVID-19 y también sugerir cuáles son los exámenes complementarios que se deben solicitar para el seguimiento de este tipo de pacientes.

Manifestaciones clínicas en el síndrome pos-COVID-19

La evidencia actual sugiere que muchos pacientes experimentan síntomas persistentes después de haberse recuperado de la infección inicial por SARS-CoV-2. Según datos ingleses, hasta 10 % de los pacientes tiene síntomas por más de tres semanas y, aunque más raro, hay casos cuyos síntomas duran meses.⁴ Es posible que estas frecuencias varíen entre diferentes poblaciones. De hecho, un estudio estadounidense que involucró a 274 sobrevivientes de COVID-19 reveló que solo 35 % de los participantes había regresado a su estado de salud “usual”, es decir, antes de haberse infectado de SARS-CoV-2.¹⁷ Posibles explicaciones para el síndrome pos-COVID-19 incluyen la persistencia del virus en sangre, reinfección, reacciones inflamatorias o inmunes, factores psicológicos, o secuelas de la infección.⁴

Los síntomas del síndrome pos-COVID-19 pueden variar enormemente entre las diferentes series e, incluso, entre las personas. La mayoría de los estudios reportan la persistencia de síntomas

Cuadro 1. Pruebas de función pulmonar según diferentes estudios					
Autor	Yiyang Huang ¹²	Justine Frijia-Masson ¹³	Xiaoneng Mo ¹⁴	Yu-miao Zhao ¹⁵	Tabernero-Huguet E ¹⁶
Lugar	Zhuhai, China	París, Francia (no se incluyeron pacientes con ARDS)	Guangzhou, China	Zhengzho, Henan, China	Baracaldo, Vizcaya, España Ninguno de UCI
Número	57	50	110	55	104
Tiempo en días	30	30	20 ± 6	3 meses	—
Edad en años	46.7 ± 13.78	54 (46-62) (media y rango)	49.1 ± 14.0	47.7 ± 15.49	—
FEV1, % predicho (media ± DE)	97.89 ± 14.91	93 (83;100)	92.70 ± 11.57	—	—
FEV1 < 80 % predicho (n, %)	5 (8.8 %)	—	15 (13.64 %)	6 (10.91 %)	7 %
FVC, % predicho (media ± DE)	100.96 ± 15.93	93 (85;99)	93.59 ± 12.25	—	—
FVC < 80 % predicho	6 (10.5)	—	10 (9.09)	6 (10.91 %)	0 %
FEV1/FVC (media ± DE)	81.22 ± 6.13	0.81 (0.75;0.87)	80.70 ± 5.81, (n =5, 4.5 %)	—	11 %
DLCO, % predicho (media ± DE)	78.38 ± 13.59	80 (70;92)	78.18 ± 14.29	—	—
DLCO < 80 % predicho (n, %)	30 (52.6 %)	13 (26 %)	51 (47.22 %)	9 (16.36 %)	22 (21.2 %)
TLC, % predicho (media ± DE)	—	91.5 (81;103)	86.32 ± 11.32	—	—
TLC < 80 % (n, %)	7 (12.3 %)	—	27 (25 %)	4 (7.27 %)	—
PC6M, metros (media ± DE)	561.97 (45.29)	—	—	—	—
PC6M, % predicho (media ± DE)	94.61 (6.55)	—	—	—	—
PiMáx < 80 % (n, %)	28 (49.1 %)	—	—	—	—
PeMáx < 80 % (n, %)	13 (22.8 %)	—	—	—	—

ARDS = síndrome de dificultad respiratoria aguda, FEV1 = volumen espiratorio forzado en 1 segundo, % predicho = porcentaje del valor predicho, FVC = capacidad vital forzada, DLCO = prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono, TLC = capacidad pulmonar total, PC6M = prueba de caminata de seis minutos, PiMáx = presión inspiratoria máxima, PeMáx = presión espiratoria máxima.

como fatiga, tos no productiva, fiebre de bajo grado, disnea, diarrea, cefalea, dolor torácico, pérdida de peso, anosmia, ageusia, palpitaciones, artralgias, etcétera.^{4,18,19} De todos estos, la fatiga parece ser el síntoma más común.^{18,19,20} En el cuadro 2 se presenta la frecuencia estimada de los síntomas del síndrome pos-COVID-19 después de 60 y 110.9 días del inicio de los síntomas según Carvalho-Schneider *et al.*¹⁸ y Garrigues *et al.*,¹⁹ respectivamente.

Anormalidades pulmonares

Los pacientes que han tenido un compromiso pulmonar por COVID-19 pueden presentar distintas lesiones pulmonares durante la evolución de su enfermedad. En epidemias anteriores por coronavirus como SARS y MERS, la neumonía organizada (NO) inducida por virus ha sido un hallazgo frecuente y bien descrito.²¹ Esta es una condición histológica de daño pulmonar caracterizada por un llenado en los alveolos y ductos alveolares con fibroblastos en forma de huso y miofibroblastos, los cuales posteriormente forman un tejido de granulación.²² En el caso del SARS, la prevalencia de la NO y su variante histológica denominada neumonía organizada fibrinoide aguda (AFOP) se ha estimado entre 30 y 60 % en pacientes que estuvieron en terapia intensiva.²¹ En COVID-19, su patrón tomográfico es casi idéntico al de NO.²³ Por su parte, también se ha reportado la existencia del patrón histopatológico de AFOP en pacientes con COVID-19.^{24,25}

Las imágenes características de la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) en pacientes con neumonía COVID-19 incluyen opacidades de vidrio esmerilado, consolidación, patrón de empedrado (*crazy paving*), signos de broncograma aéreo y engrosamiento del tabique intralobulillar. Los más frecuentes son el infiltrado en vidrio esmerilado y la consolidación pulmonar. Este último hallazgo se encontró principalmente en pacientes tardíos graves y con progresión de la enfermedad.²⁶

Las TACAR realizadas en el seguimiento pos-COVID-19 han demostrado distintos patrones intersticiales que sugieren NO o AFOP.²⁷ Por otro lado, a largo plazo se observa engrosamiento septal, bronquiectasias de tracción, pérdida de volumen pulmonar, bandas fibróticas y, más raramente, imágenes en panalización; todos estos cambios son indicativos de una probable fibrosis pulmonar.²⁸ También se ha reportado mayor presencia de hallaz-

gos de tipo consolidativo durante el seguimiento pos-COVID-19,²⁹ lo que apoya la presencia de NO o AFOP. Los hallazgos reportados en la TACAR de COVID-19 sugieren que estas patologías pueden ocurrir más frecuentemente de lo que se espera.

Como se mencionó anteriormente, respecto a la función pulmonar en los pacientes dados de alta después de tener neumonía por COVID-19 (excluyendo a los pacientes críticos), se observa que 47.2 % de los pacientes tuvieron disminución de la DLCO, mayor en los pacientes con neumonía grave.¹⁴ Incluso a los tres meses del alta hospitalaria, las anomalías residuales de la función pulmonar fueron reportadas en 25.4 % de los pacientes, siendo la DLCO la más frecuentemente afectada.¹⁵

La importancia de la detección oportuna de estas alteraciones pulmonares pos-COVID-19 radica en que un manejo oportuno con rehabilitación pulmonar puede contribuir a disminuir los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.²⁵

Lesiones vasculares pulmonares

COVID-19 se ha asociado a un aumento de fenómenos tromboembólicos. Este aumento de la procoagulabilidad vascular puede deberse a un efecto directo del virus sobre el endotelio, produciendo una inflamación endotelial difusa. Además, se produce un reclutamiento de células inmunes, lo que favorece la disfunción endotelial diseminada, la cual está asociada a mayor apoptosis. Esta endotelitis inducida por la COVID-19 podría explicar el daño microcirculatorio sistémico en diferentes lechos vasculares y sus secuelas clínicas.³⁰

Los pacientes que han presentado un evento tromboembólico durante su hospitalización pueden presentar secuelas posteriores como hipertensión pulmonar y limitación al esfuerzo. Aunque estas secuelas no son frecuentes, las mismas son muy limitantes con afectación de la calidad de vida, por lo que se requiere seguimiento y manejo terapéutico especializado.³¹

Durante el seguimiento de los pacientes con probables secuelas vasculares pulmonares se recomienda la valoración luego de uno a tres meses del evento agudo. Si hay persistencia de los síntomas, a partir de los tres meses se recomienda la realización de una ecocardiografía, siempre que la radiografía del tórax no sea patológica, ya que de serlo es necesario realizar una angiotomografía torácica con cor-

Cuadro 2. Frecuencia de los síntomas del síndrome pos-COVID-19

Síntoma	Carvalho-Schneider <i>et al.</i> ¹⁸ Control a los 60 días (n= 130)		Garrigues <i>et al.</i> ¹⁹ Control a los 110.9 días (n = 120)	
	%	n	%	n
Fatiga/astenia	40	52	55	66
Tos no productiva	—	—	16.7	20
Fiebre	0	0	—	—
Disnea	7.7	10	41.7	50
Anosmia	22.7	29	13.3	16
Alteraciones digestivas	11.5	15	—	—
Dolor torácico	13.1	17	10.8	13
Pérdida de peso	17.2	15	—	—
Palpitaciones	10.9	14	—	—
Artralgias	16.3	21	—	—
Alteraciones cutáneas	11.5	15	—	—
Desórdenes de sueño	—	—	30.8	37

tes finos para valorar simultáneamente el intersticio pulmonar, así como también el probable compromiso vascular.³²

Si durante el seguimiento el paciente que tuvo neumonía por COVID-19 presenta disnea, SatO₂ baja o DLCO baja con radiografía normal, se debería realizar una ecocardiografía transtorácica para confirmar o descartar signos sugestivos de hipertensión arterial pulmonar (HAP).³²

Algunos autores proponen que los pacientes que presentaron neumonía grave por COVID-19 o que requirieron terapia intensiva deberían someterse a valoración más temprana de seguimiento. Se sugiere que dicha valoración tenga lugar de cuatro a seis semanas después del alta hospitalaria.³³ El cuadro 3 muestra los tipos de pacientes con mayor riesgo de padecer complicaciones posteriores a neumonía por COVID-19.

Pruebas de función respiratoria

Las pruebas de función respiratoria (PFR) se pueden dividir en las que evalúan la mecánica pulmonar, es decir, los mecanismos para que entre y salga el aire de a través de la vía respiratoria, así como los volúmenes pulmonares. Entre estas pruebas se encuentra la espirometría, pletismografía, presiones respirato-

rias máximas y la oscilometría. Existen, además, las pruebas que miden el intercambio de gases como la gasometría, oximetría de pulso, capnografía, DLCO y difusión pulmonar de óxido nítrico.³⁴ También están las que evalúan los mecanismos de respuesta ventilatoria a situaciones de hipoxemia o hipercapnia. Cuando en condiciones de reposo no se encuentra un diagnóstico funcional respiratorio, se somete al individuo a situaciones de estrés, donde se miden estos mismos parámetros y generalmente se encuentra el diagnóstico; entre estas pruebas tenemos la PC6M, la prueba de ejercicio cardiorrespiratorio y las pruebas de reto bronquial, entre otras (cuadro 4).

Como se ha mencionado, las principales pruebas estudiadas y que parecen ser de utilidad para la evaluación de los pacientes recuperados de COVID-19 son la espirometría, DLCO, PC6M y medición de las presiones respiratorias máximas;³⁵ por ese motivo serán las que se describirán a continuación.

Espirometría

La espirometría es una prueba que evalúa la mecánica respiratoria, nos permite conocer la velocidad a la cual puede soplar un individuo, es decir, el volumen de aire que puede exhalar una persona

Cuadro 3. Pacientes con más riesgo de complicaciones posterior a neumonía por COVID-19³³

Todos los pacientes que fueron dados de alta y requirieron oxígeno durante su internación.

Todos los pacientes con dependencia prolongada de fracciones inspiradas altas de oxígeno, ventilación a presión positiva continua, ventilación no invasiva o ventilación bi-nivel.

Todos los pacientes que estuvieron en unidad de cuidados intensivos (UCI) o unidades de alta complejidad.

Cualquier paciente que al ser dado de alta hospitalaria, el equipo tratante tuviera alguna duda o preocupación.

en función del tiempo, a partir de una inspiración máxima a la capacidad pulmonar total. De esta forma se puede conocer la capacidad vital forzada (FVC, *forced vital capacity*), que se refiere a todo el aire que un individuo puede soplar forzadamente después de una inhalación máxima; el volumen espiratorio forzado en el primer segundo de una espiración forzada (FEV1, *forced expiratory volume in 1 second*), de una maniobra de FVC, el flujo espiratorio pico (PEF, *peak expiratory flow*) o máximo, el cual es la velocidad máxima que puede realizar un sujeto durante la maniobra de FVC y el cociente FEV1/FVC, que es el porcentaje de aire que puede exhalar una persona en el primer segundo de una exhalación forzada.³⁶

Este porcentaje de aire (FEV1/FVC) dependiendo de la edad, estatura y sexo al nacimiento del sujeto, puede variar entre 68 y 90 %. Los adolescentes prácticamente pueden exhalar casi todo el aire de la maniobra de FVC en el primer segundo, es decir aproximadamente 90 %, mientras que las personas de mayor edad pueden exhalar alrededor de aproximadamente 70 %. De esta forma podemos inferir que el cociente FEV1/FVC será menor a medida que la vía aérea se encuentre más estrecha en enfermedades como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o en presencia de hiperreactividad bronquial, como sucede en los pacientes que recientemente han presentado infecciones virales. La capacidad vital se verá disminuida con enfermedades que dañan el parénquima pulmonar o que generan cierta restricción pulmonar. Si el FEV1 o la FVC aumentan ≥ 200 mL y ≥ 12 % al aplicar un broncodilatador, se considera que existe respuesta al broncodilatador.³⁶

Medición de presiones respiratorias máximas
La medición de las presiones inspiratorias (PiMáx) y espiratorias (PeMáx) máximas, evalúan la fuerza de los músculos de la respiración. El músculo del diafragma se valora con la PiMáx y los músculos de la espiración mediante la PeMáx; se trata de pruebas sencillas. Se considera que existe disminución en la fuerza muscular al encontrar los resultados por debajo del límite inferior de la normalidad, que habitualmente corresponde a 80 % del valor predicho.³⁷

En la figura 1 se observa el resultado de un paciente recuperado de COVID-19, el cual requirió ventilación mecánica invasiva durante su estancia hospitalaria por 48 días. De las mediciones realizadas siempre debe tomarse la maniobra con el valor más elevado, y este se compara con el valor de referencia; el valor más alto de PiMáx es de 78 cm H₂O, mientras que el PeMáx es de 53 cm H₂O, que corresponde a 62 y 22 % de los valores predichos, respectivamente, los cuales se encuentran disminuidos.

Difusión pulmonar de monóxido de carbono
Como se ha mencionado, esta prueba es la que más afectada en los pacientes recuperados de COVID-19. Es una prueba con la que se evalúa el estado de la membrana alveolo-capilar y, por lo tanto, se le considera una prueba de intercambio gaseoso. La principal variable por medir es precisamente la DLCO, la cual se considera normal si se encuentra por arriba del límite inferior de la normalidad, que habitualmente coincide con 80 % del valor predicho. Es importante al evaluar esta prueba, que el resultado de la DLCO se encuentre ajustado a la presión inspirada de oxígeno de acuerdo con la altitud donde se realiza la prueba, ya que es conocido que hay varios

Cuadro 4. Principales pruebas de función respiratoria de utilidad en la práctica clínica		
Tipo de prueba	Prueba	Principales parámetros de medición
Pruebas de mecánica respiratoria	Espirometría	FEV1, volumen espirado forzado en el primer segundo. FVC, capacidad vital forzada. PEF, flujo espiratorio pico. FEV1/FVC, porcentaje de aire que puede salir en el primer segundo de una espiración forzada.
	Pletismografía	TLC, capacidad pulmonar total. IC, capacidad inspiratoria. FRC, capacidad residual funcional. RV, volumen residual. ERV, volumen de reserva espiratoria.
	Oscilometría	Zrs, impedancia respiratoria. Rrs, Resistencias a diferentes frecuencias. Xrs, Reactancias a diferentes frecuencias. Fres, frecuencia de resonancia. Ax, área de reactancia.
	Presiones respiratorias máximas	PiMáx, presión inspiratoria máxima. PeMáx, presión espiratoria máxima.
Pruebas de intercambio gaseoso	Gasometría	PaO ₂ , presión arterial de oxígeno. PaCO ₂ , presión arterial de dióxido de carbono. SatO ₂ , saturación de oxígeno.
	Oximetría de pulso	SpO ₂ , saturación de oxígeno por pulso-oximetría.
	Capnografía	EtCO ₂ , bióxido de carbono al final de la espiración.
	DLCO	DLCO, difusión pulmonar de monóxido de carbonoVA, volumen alveolar. DLCO/VA.
Pruebas de control ventilatorio	P0.1	Presión ejercida a los 100 msg.
	FR	Frecuencia respiratoria.
	FC	Frecuencia cardíaca.
Pruebas de estrés respiratorio	Prueba de caminata de 6 minutos	Metros caminados en 6 minutos de ejercicio submáximo. SpO ₂ , saturación de oxígeno antes, durante y después de la caminata. FC, frecuencia cardíaca antes, durante y después de la caminata. Disnea y fatiga, antes, durante y después de la caminata.
	Prueba de ejercicio cardiopulmonar	VO ₂ , consumo de oxígeno.

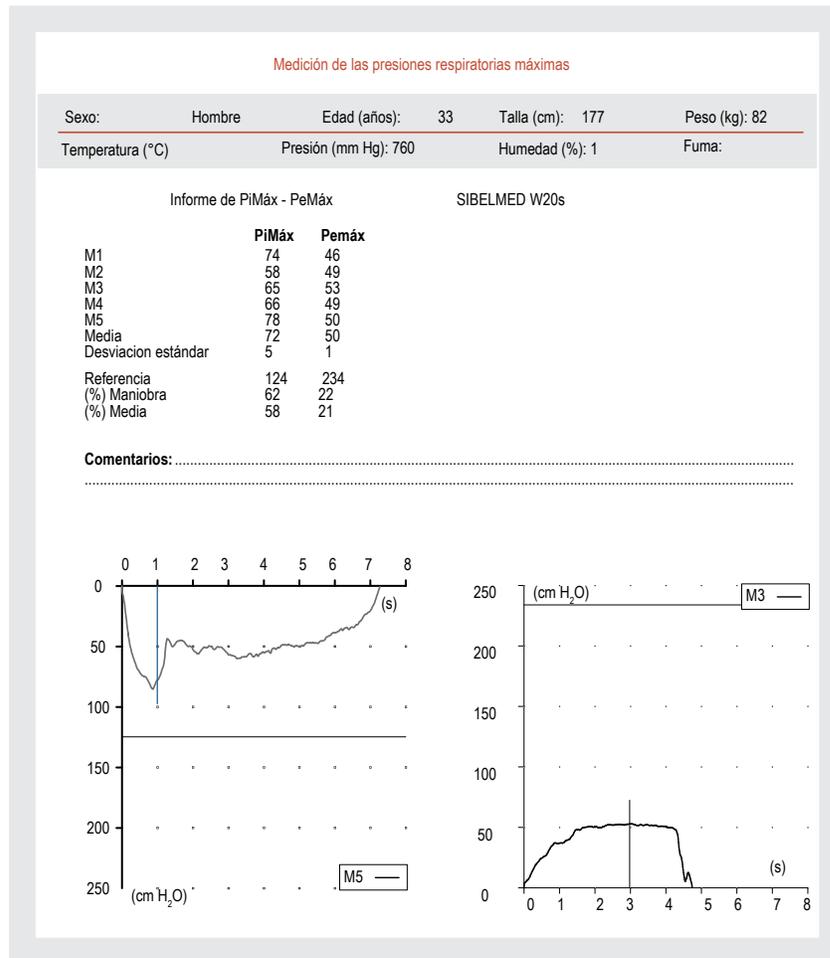


Figura 1. Medición de presiones respiratorias máximas.

factores que pueden modificarla como es la edad, peso, estatura, sexo, altitud, niveles de hemoglobina y carboxihemoglobina, entre otros.³⁸ Otras variables de gran utilidad son el volumen alveolar y la TLC, ya que brindan información sobre los volúmenes pulmonares, especialmente en sujetos que no cursan con obstrucción grave al flujo aéreo y que no presentan bulas o quistes intratorácicos, lo que representaría aire no comunicado con la vía aérea, en cuyo caso los volúmenes pulmonares deberán ser medidos mediante pletismografía.

En la figura 2 se observa un estudio de DLCO de un paciente de 68 años de edad recuperado de COVID-19, quien estuvo en ventilación mecánica invasiva durante 34 días. Como puede apreciarse, la DLCO se encuentra por debajo del límite inferior de la normalidad, con volúmenes pulmonares normales

(volumen alveolar y TLC), lo cual sugiere que esta disminución en la DLCO se pueda deber a una afectación a nivel de la membrana alveolo-capilar.

Prueba de caminata de seis minutos

La PC6M consiste en que el individuo camine tan rápido como le sea posible a través de un pasillo de 30 m, durante seis minutos.³⁹ El resultado final son los metros caminados por el individuo los cuales se comparan con valores predichos publicados para sujetos de su misma estatura, peso, sexo y etnia. Es de esperar que numerosos pacientes que padecieron COVID-19, que permanecieron mucho tiempo en terapia intensiva y estuvieron bajo ventilación mecánica invasiva, caminen menos metros durante la prueba. Esto se debe a la potencial afectación neuromuscular a nivel de los miembros pélvicos, que

Difusión pulmonar de monóxido de carbono

Sexo: masculino Edad: 68 años Talla: 156 cm Peso: 72 kg

DLCO

Fecha del test 20/11/2020 11:41:14 a.m. Interpretación --
 Tiempo posterior Predicho Neas (NHANES), 1996 * 1.00

Parámetro	Pred	LLN	Result.	Prueba 1	Prueba 2	% Pred	Puntuación Z
DLCO [mL/min/mm Hg]	23.4	13.2	5.8	6.0	5.7	25	-2.82
DLadj [mL/min/mm Hg]	23.4	13.2	5.2	5.3	5.0	22	-2.93
VI [L]	—	—	1.70	1.67	1.73	—	—
VA sb [L]	4.33	3.59	3.12	3.18	3.06	72	-2.69
DLCO/VA (KCO) [mL/min/mm Hg/L]	5.40	—	1.87	1.90	1.85	35	—
TLC sb [L]	4.48	3.74	3.27	3.33	3.21	73	-2.69
BHT [s]	—	—	—	10.4	10.5	—	—
FRC sb [L]	2.44	1.76	—	—	—	—	—
RV sb [L]	1.92	1.32	1.57	1.65	1.48	82	-0.96
RV/TLC sb [%]	40.0	30.1	48.0	49.8	46.1	120	1.32
VCmáx [L]	3.13	2.43	1.73	1.67	1.73	55	-3.27
tl [s]	—	—	—	1.5	1.3	—	—
VCext [L]	3.13	2.43	1.58	1.58	1.58	51	-3.62
Vol. de desecho [L]	—	—	—	0.70	0.85	—	—
CO Conc [% mol]	—	—	—	0.3120	0.3120	—	—
Calidad de la sesión	A (DLCO Var = 0.35 mL/min/mm Hg (5.8 %))						

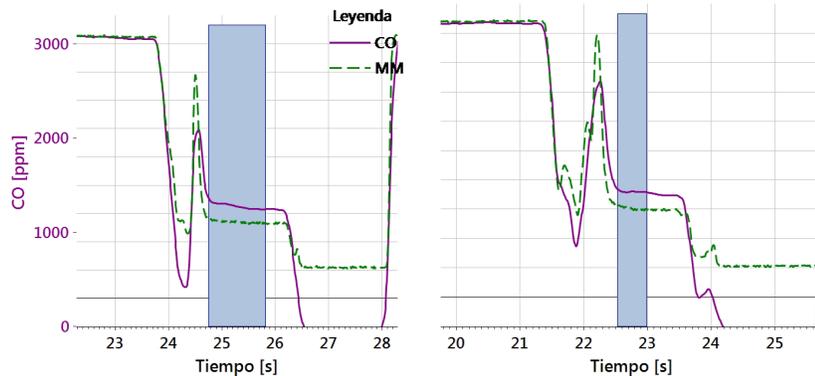
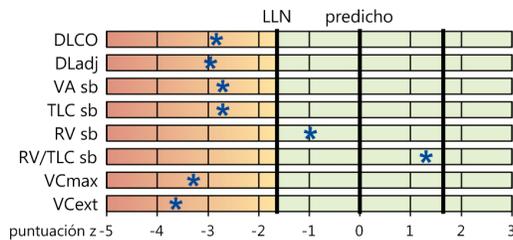


Figura 2. Difusión pulmonar de monóxido de carbono en un paciente recuperado de COVID-19.

podrían experimentar dichos pacientes. Sin embargo, durante la PC6M se miden otras variables como la saturación de oxígeno por pulso-oximetría (SpO_2), la frecuencia cardíaca, la tensión arterial sistémica y el grado de disnea y fatiga. De esta forma, es posible identificar a los individuos que en condiciones de reposo oxigenan normal, pero que en condiciones de estrés (como ejercicio submáximo) sufren una disminución en su saturación de oxígeno.⁴⁰ Se considera que la PC6M presenta disminución en la oxigenación si existe:

- $SpO_2 \leq 88\%$ sostenidamente por un minuto.
- $SpO_2 < 85\%$ por 15 segundos.
- Disminución de al menos 4 % de la SpO_2 basal por al menos un minuto (aunque no sea inferior a 88 %).⁴¹

Prueba de desaturación

En centros donde no se cuente con un pasillo de 30 m y con las condiciones necesarias para realizar la prueba de caminata de 6 minutos, se puede realizar la prueba de desaturación en banda sin fin. Esta prueba consiste en colocar un oxímetro de pulso en el individuo, y una vez que se observa que la medición de SpO_2 es estable, se registra la oxigenación, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistémica y el grado de disnea y fatiga. El paciente sube a la banda y aumenta la velocidad o la inclinación paulatinamente durante cinco a 10 minutos, dependiendo del protocolo utilizado por el laboratorio.⁴¹ La interpretación de esta prueba es prácticamente igual que en la PC6M:

- $SpO_2 \leq 88\%$ sostenidamente por un minuto.
- $SpO_2 < 85\%$ por 15 segundos.
- Disminución de al menos 4 % de la SpO_2 basal por al menos un minuto (aunque no sea inferior a 88 %).⁴¹
- Cuando el individuo tiene una línea arterial, se considera como prueba positiva si existe una disminución de la SaO_2 de al menos 2 % en comparación con lo que presentaba en reposo, o una SaO_2 de menos de 88 % durante el ejercicio, o una $PaO_2 \leq 55$ mm Hg durante el ejercicio.

En caso de presentar una prueba positiva, el paciente tendría que titularse con oxígeno suplementario.

En la figura 3 se muestra una prueba de desaturación. Como puede apreciarse, a partir del minuto 1

existe una disminución de 4 % en la oxigenación, que llega hasta 79 %, momento en que se detiene la prueba. Posterior a ello se realiza la titulación de oxígeno y se observa que con 2 L/minutos en reposo el paciente logra una saturación de oxígeno de 96 %, y con ejercicio logra mantener una SpO_2 de 90 %.

Tomografía axial computarizada de alta resolución

La TACAR de tórax se ha posicionado como una valiosa herramienta que ha complementado a la prueba de RT-PCR para el diagnóstico de COVID-19. De hecho, existen múltiples casos en los que la RT-PCR fue inicialmente negativa para SARS-CoV-2 (presumiblemente por carga viral insuficiente), mientras que la TACAR ya mostraba un compromiso pulmonar compatible con COVID-19.⁴² De igual manera, su gran rapidez y amplia disponibilidad la han vuelto fundamental en el abordaje de los pacientes con sospecha de COVID-19.⁴³

Los hallazgos tomográficos de la COVID-19 son variados y han sido descritos por múltiples series.^{44,45,46} Aunque dichos hallazgos dependen de la severidad y del estadio de la enfermedad,⁴⁷ la evidencia sugiere que la principal característica es la presencia de opacidades en vidrio esmerilado (figura 4A).⁴² La mayoría de los pacientes presentan un compromiso bilateral, que involucra múltiples lóbulos pulmonares con un marcado predominio de los segmentos inferiores. Otra de las características típicas es que las lesiones siguen una distribución subpleural o periférica.^{42,43,47} Se ha reportado que las opacidades en vidrio esmerilado pueden asociarse con reticulaciones intralobulares (producto del engrosamiento de los septos intralobulillares), produciendo el patrón en empedrado (*crazy paving*) (figura 4B) de 35 a 40 %⁴ de los casos.^{44,45} Además, dichas opacidades en vidrio esmerilado pueden confluir y estar acompañadas de áreas de consolidación, produciendo el denominado signo del halo en 64 % de los pacientes.⁴⁴

Con base en las características tomográficas típicas de COVID-19, la Sociedad Neerlandesa de Radiología creó el sistema de reportes e información para COVID-19 (CO-RADS) para evaluar el grado de sospecha de COVID-19 y estandarizar la comunicación entre médicos. Existen seis categorías de CO-RADS que van desde una sospecha muy baja (CO-RADS1) hasta una sospecha probada (CO-

PRUEBA DE EJERCICIO PARA EVALUAR LA DESATURACIÓN (FR 17)

Nombre: _____

Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)

Fecha de nacimiento: 1957/08/23 No. de Expediente: 238410 Fecha: 2020/11/18 Edad: 63 Peso: 102 kg
(aaaa/mm/dd)

Talla: 161 cm Género: Femenino Técnico: ISE6250 Diagnóstico: Recup. COVID-19 FCM: 157 lpm

Sin limitaciones físicas Limitación física parcial Limitación física mayor (sólo realizar evaluación en reposo)

Tiempo	SpO ₂	FC	TA	pH*	PaCO ₂	PaO ₂	SaO ₂	Disnea	Fatiga	Observaciones
REPOSO	94	155	138/80					0	0	
Minuto 1	90	156								
Minuto 2	89	157								
Minuto 3	79	160								
Minuto 4										
Minuto 5										
Minuto 6										
FINAL	76	162	154/75					0	0	

* Si el pH es <7.30 no realizar la prueba.

La prueba fue finalizada por:

Desaturación de oxígeno

SpO₂ ≤ 88% por al menos un minuto.

SpO₂ ≤ 85% por al menos 15 segundos.

Disminución de al menos 4% de la SpO₂ basal por al menos un minuto.

Completó 6 minutos sin presentar desaturación.

El paciente lo solicitó (Especificar motivo en observaciones).

Paciente NO pudo caminar a 2.4 Km/h (Retirar la línea arterial y realizar la prueba de desaturación en caminata de 6 minutos).

**VALORACIÓN DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO EN REPOSO Y CON EJERCICIO
CON GASOMETRIAS (FR 19)**

Tiempo (minutos)	SpO ₂	FC	TA	pH	PaCO ₂	PaO ₂	SaO ₂	O2 L/min	Observaciones
REPOSO	89	155	130/80						
Titulación en reposo	96	135						2	
Etapa 1	90	170							
Etapa 2									
Etapa 3									
Etapa 4									
Etapa 5									
Etapa 6									
FINAL	90	158	137/84					2	

Figura 3. Prueba de desaturación y titulación de oxígeno.

RADS 6), esta última categoría se establece con cualquier hallazgo de COVID-19 más una prueba de RT-PCR positiva. Este sistema ha demostrado una buena capacidad para predecir COVID-19 en pacientes con síntomas moderados a severos, además de tener un alto nivel de acuerdo interobservador.⁴⁸

Por esta razón su uso se ha popularizado ampliamente en Europa, Estados Unidos y Latinoamérica.

La evolución natural de los hallazgos tomográficos de COVID-19 responden a cuatro fases, según lo sugerido por Pan *et al.*⁴⁹ La fase precoz tiene lugar en los primeros cuatro días, seguida por la fase de pro-

gresión (cinco a ocho días), la fase pico (nueve a trece días) y, finalmente, la fase de absorción que tiene lugar desde el día 14 en adelante. Dichos autores asignaron una puntuación (cero a cinco puntos) a cada uno de los cinco lóbulos pulmonares dependiendo del porcentaje de compromiso. Un dato interesante es que existía un aumento progresivo de la puntuación hasta el día 10 para luego decaer progresivamente. En cada fase predominan hallazgos diferentes; en la fase 1 son características las imágenes en vidrio esmerilado, mientras que en la fase 2 hay un fuerte infiltrado en vidrio esmerilado asociado a un patrón en empedrado (*crazy paving*). La fase 3 se caracteriza por predominio de las consolidaciones sobre el infiltrado en vidrio esmerilado. Finalmente, en la fase 4 la infección ya está controlada y la consolidación es reabsorbida gradualmente.^{42,49}

Por otro lado, las lesiones residuales o secuelas pulmonares en pacientes pos-COVID-19 han sido un tema de gran interés. En un estudio de 149 pacientes dados de alta luego de padecer COVID-19, se observó resolución completa de las lesiones pulmonares en las TACAR de 53 % de los pacientes. Sin embargo, en esta misma serie se reportó que hasta 40 % mostraba anomalías pulmonares residuales después de tres semanas del alta médica. La TACAR es útil para evaluar lesiones pulmonares que persisten después del cuadro de COVID-19, por lo cual es señalada como el examen imagenológico de elección en estos casos.³²

Zhao *et al.* señalan que las secuelas pulmonares más frecuentes en las TACAR de pacientes pos-COVID-19 a los tres meses de seguimiento son:¹⁵

- Engrosamiento intersticial.
- Infiltrados en vidrio esmerilado.
- Patrón en empedrado (*crazy paving*).

Otros hallazgos tomográficos incluyen bronquiectasias de tracción, disminución del volumen pulmonar y bandas fibróticas.³² Afortunadamente, los reportes de lesiones más severa como las imágenes en panalización (hallazgo tomográfico sugestivo de fibrosis pulmonar) han sido excepcionales.^{50,51}

La evidencia actual sugiere que los pacientes graves que desarrollaron SDRA experimentan una recuperación más lenta de las lesiones. Esto a su vez se traduce en la posterior aparición de secuelas pulmonares en la TACAR.³³ Se estima que la edad puede desempeñar un papel importante en la recuperación de las lesiones, ya que los adultos mayores tienen tasas más altas de progresión hacia fibrosis pulmonar. Otros potenciales predictores de fibrosis pulmonar pos-COVID-19 son la severidad de la enfermedad, estancia prolongada en UCI, necesidad de ventilación mecánica, tabaquismo y alcoholismo.⁵² Sin embargo se necesita una mayor cantidad de estudios para definir los patrones de predicción de fibrosis pulmonar.

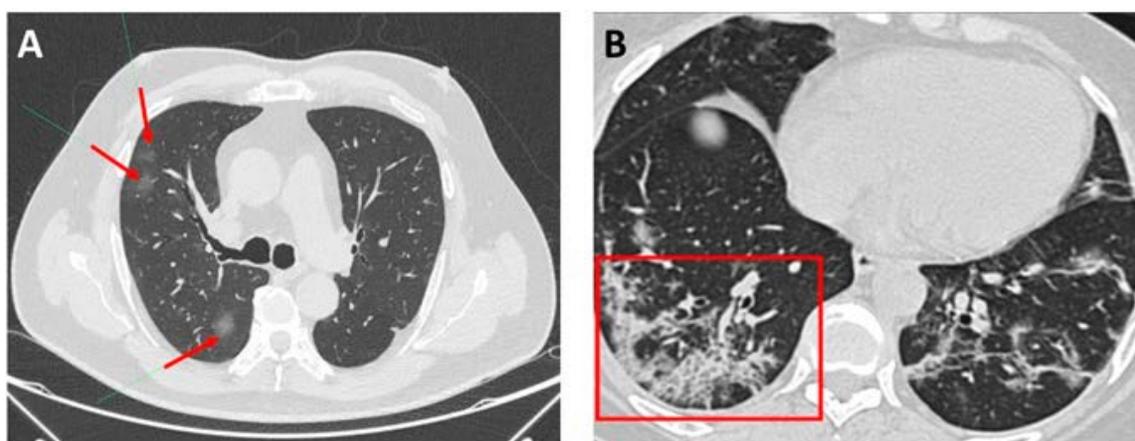


Figura 4. Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de dos pacientes con COVID-19. A) Ligeros infiltrados en vidrio esmerilado (flechas rojas). B) Infiltrado en vidrio esmerilado asociado a reticulaciones, que se observa como patrón en empedrado (recuadro rojo).

Trastornos de la salud mental

El impacto de COVID-19 ha aumentado la prevalencia de comorbilidades psicosociales, tanto en la población general como en los enfermos. Recientemente se demostró que en los supervivientes de COVID-19 existe una prevalencia de 50 % de al menos un desorden psiquiátrico. Entre los desórdenes más

prevalentes encontramos trastorno por estrés post-traumático, depresión y ansiedad.⁵³ Es bien conocido que las enfermedades mentales están asociadas a un mayor riesgo de mortalidad por diferentes causas.⁵⁴

Es de esperar entonces que tengamos un aumento de estas enfermedades mentales, por lo tanto creemos conveniente que dentro de la evaluación

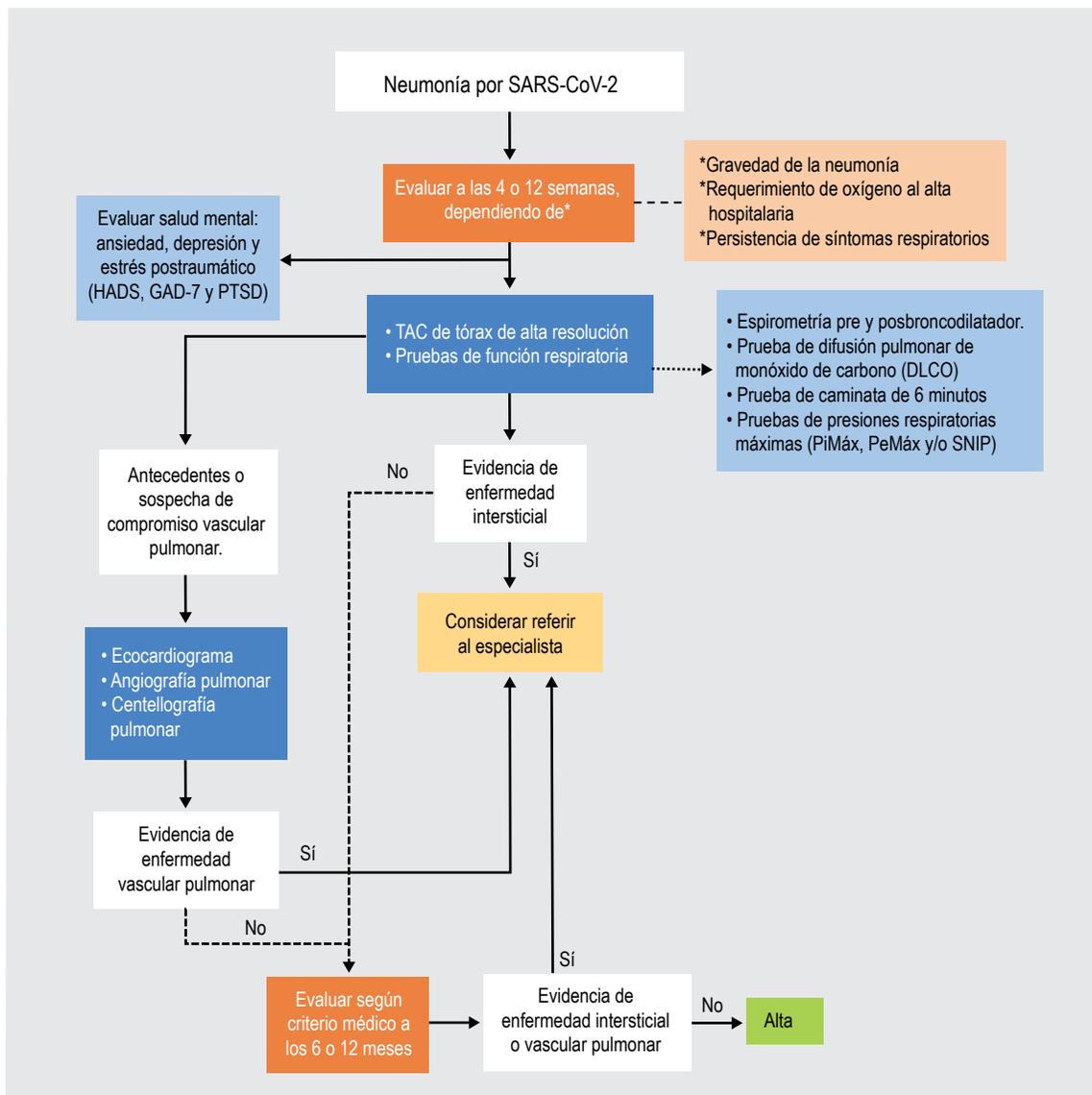


Figura 5. Algoritmo de seguimiento pulmonar post-SARS-CoV-2. HADS = Hospital and Depression Scale, GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder, PTSD = screening for posttraumatic stress disorder, PiMáx = presión inspiratoria máxima, SNIP = sniff nasal inspiratory pressure.

pos-COVID-19 se incluya la aplicación de cuestionarios para ansiedad, depresión y estrés postraumático. Esto nos permitirá diagnosticar y tratar los desórdenes psiquiátricos y monitorear su cambio en el tiempo.^{32,55} Existen algunos cuestionarios validados que se usan en la práctica diaria como el cuestionario de ansiedad de Beck, la prueba de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS) y la escala para el trastorno generalizado de ansiedad.

Estrategias de seguimiento

Diferentes sociedades médicas han desarrollado consensos, guías y estrategias de seguimiento de los pacientes que han presentado compromiso pulmonar pos-COVID-19.^{32,55,56} Todas estas estrategias deben ser adaptadas a la realidad de cada país, procurando de alguna manera escoger las pruebas que se encuentran a disposición a fin de detectar a tiempo complicaciones reversibles y que responden a tratamiento adecuado. De allí la importancia de conocer cuáles son los métodos y pruebas que deben solicitarse o cuándo corresponde hacerlo (figura 5).

Cada vez existen más pacientes que se han recuperado de COVID-19, por lo que se debe priorizar la atención oportuna, ya sea por telemedicina o en forma presencial, de todos los paciente que han pre-

sentado neumonía por COVID-19. La capacitación a los médicos de atención primaria sobre los síntomas de probables secuelas pulmonares y los exámenes funcionales que se deben solicitar, como las pruebas funcionales respiratorias y los métodos radiológicos apropiados,³² hará posible la detección temprana y, a su vez, la derivación oportuna para revisión especializada. De igual manera, después de la derivación el especialista podrá ofrecer alternativas de tratamiento para evitar potenciales secuelas irreversibles.

Siguiendo el esquema de monitoreo propuesto, es posible tener una visión oportuna de los cambios que se presentan en el seguimiento de los pacientes. Hemos reportado cómo se ve la modificación de las pruebas de función respiratoria durante los primeros seis meses de seguimiento en una paciente con neumonía grave por COVID-19.⁵⁷ Claramente se puede apreciar cómo los valores van aumentando a medida que pasan los meses luego de haber iniciado tratamiento con rehabilitación pulmonar y oxigenoterapia durante las primeras semanas de convalecencia (cuadro 5). Del mismo modo, al inicio de la enfermedad se observan imágenes de consolidación asociada a un patrón en empedrado en la TACAR (figura 6A); en tanto que a los seis meses, en la TACAR de control es posible observar bronquiectasias de

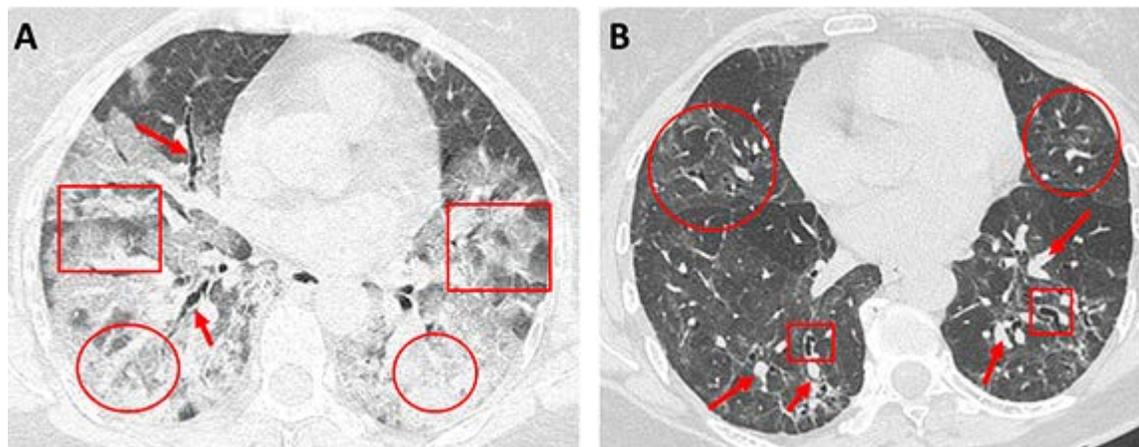


Figura 6. Tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) en paciente con COVID-19 grave. A) La TACAR realizada durante el cuadro agudo muestra lesiones consolidativas bilaterales posteriores (círculos rojos) con broncograma aéreo en lado derecho (flechas rojas). En ubicación anterior a estas últimas lesiones se aprecian lesiones bilaterales con patrón en empedrado (recuadros rojos). B) La TACAR de control a los seis meses de haber padecido COVID-19 muestra engrosamiento bilateral de septos interlobulillares en regiones posteriores (flechas rojas). También se aprecia dilataciones bronquiales segmentarias aisladas (bronquiectasias, círculos rojos), además de infiltrados en vidrio esmerilado tenues en etapa de regresión (recuadros rojos).

Cuadro 5. Seguimiento de pruebas de función pulmonar

Parámetro	Tercer mes		Cuarto mes		Sexto mes	
	Valor absoluto	Predicho (%)	Valor absoluto	Predicho (%)	Valor absoluto	Predicho (%)
Espirometría						
FVC (L)	1.06	40	1.31	49	1.38	52
FEV1 (L)	0.92	44	1.12	54	1.13	54
FEV1/FVC (L)	0.87	111	86.00	109	81.70	104
FEF25-75 % (L/s)	1.40	66	1.71	80	1.33	63
Prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono						
DLCO	8.30	41	12.10	60	11.70	58
DLCO/VA (KCO)	4.52	85	4.03	76	4.32	82
TLC sb (L)	2.00	51	3.15	80	2.86	72
Prueba de caminata de 6 minutos						
DR-6m (metros)	264	55	294	61	359	75
SatO ₂ nasal (%)	93	N/A	96	N/A	97	N/A
SatO ₂ posejercicio (%)	88	N/A	91	N/A	96	N/A

FVC = capacidad vital forzada, FEV1 = volumen espiratorio forzado en 1 segundo, FEF = flujo espiratorio forzado, DLCO = prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono, VA = volumen alveolar, KCO = Coeficiente de transferencia de monóxido de carbono, TLC = capacidad pulmonar total, PC6M = prueba de caminata de 6 minutos, DR-6m = distancia recorrida en seis minutos. N/A = no aplica.

tracción, engrosamiento de septos interlobulillares y tenues infiltrados en vidrio esmerilado (figura 6B).

Consideraciones finales

- Existen complicaciones respiratorias debido a neumonía por COVID-19, las cuales pueden ser tempranas o a largo plazo.
- Complicaciones como fibrosis pulmonar y enfermedad vascular pulmonar se deben identificar en los estadios más tempranos posibles.
- La TACAR y las pruebas funcionales respiratorias que incluyen una espirometría, la prueba de difusión de carbono, la prueba de caminata de seis minutos y la medición de presión inspiratoria máxima se deben realizar entre las seis y ocho semanas luego del alta médica.
- La evaluación de ansiedad, depresión y estrés postraumático son evaluaciones imprescindibles en el seguimiento de los pacientes.

Conclusión

La infección por SARS-CoV-2 que produce COVID-19 ha afectado a más de 55 millones de personas hasta noviembre de 2020 y es probable que permanezca algunos años más. Por lo tanto, es de esperar que un gran número de individuos experimente secuelas a largo plazo, principalmente pulmonares. Es imperativo que exista un equipo multidisciplinario para solicitar los exámenes adecuados de forma oportuna, asegurando una correcta evaluación de los pacientes. Esto permitirá la identificación precoz de potenciales complicaciones pulmonares pos-COVID-19, con el fin de proporcionar el tratamiento adecuado y evitar secuelas posteriores.

Agradecimientos

A los doctores Xavier Delgado, Eduardo Guzmán, Fernando Alvarado y José Roberto Espinoza, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador.

Referencias

1. Muertes por COVID19 en América Latina y el Caribe [Internet]. Statista; c2021. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1105336/covid-19-numero-fallecidos-america-latina-caribe/>
2. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J Neuroimmune Pharmacol. J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(Suppl 2):1-28. DOI: 10.1007/s11481-020-09944-5
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
4. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026
5. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, Gommersall CD, Li ST, Antonio G, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax.* 2005;60(5):401-409. DOI: 10.1136/thx.2004.030205
6. Das KM, Lee EY, Singh R, Langer RD, Larsson SG, Enani MA, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging.* 2017;27(3):342-349. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_469_16
7. Hui DS, Wong KT, Ko FW, Tam LS, Chan DP, Woo J, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest.* 2005;128(4):2247-2261. DOI: 10.1378/chest.128.4.2247
8. Ong KC, Ng AWK, Lee LSU, Kaw G, Kwek SK, Earnest A, et al. 1-year pulmonary function and health status in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Chest.* 2005;128(3):1393-1400. DOI: 10.1378/chest.128.3.1393
9. Zhang P, Li J, Liu H, Ju J, Kou Y, Jiang M, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020;8(1):1-8. DOI: 10.1038/s41413-020-0084-5
10. Xie L, Liu Y, Xiao Y, Tian Q, Fan B, Zhao H, et al. Follow-up study on pulmonary function and lung radiographic changes in rehabilitating severe acute respiratory syndrome patients after discharge. *Chest.* 2005;127(6):2119-2124. DOI: 10.1378/chest.127.6.2119
11. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology.* 2010;15(3):543-550. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x
12. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 2020;21(1):163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6
13. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert F, Borie R, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001754. DOI: 10.1183/13993003.01754-2020
14. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020;55(6):2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020
15. Zhao Y, Shang Y, Song W, Li Q, Xie H, Li L, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
16. Tabernero-Huguet E, Urrutia-Gajarte A, Ruiz-Iturriaga LA, Serrano-Fernandez L, Marina-Malanda N, Iriberrí-Pascual M, et al. Pulmonary function in early follow-up of patients with COVID-19 Pneumonia. *Arch Bronconeumol.* 2021;57(Suppl 1):75-76. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.07.017
17. Tenforde MW. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(30):993-998. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1

18. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, Beaufile E, Laribi S, Stefic K, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2020. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052
19. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4-e6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029
20. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021;93(2):1013-1022. DOI: 10.1002/jmv.26368
21. Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, Low DE, Asa SL, Butany J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod Pathol.* 2005;18(1):1-10. DOI: 10.1038/modpathol.3800247
22. Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics.* 2013;33(7):1951-1975. DOI: 10.1148/rg.337130057
23. Wang Y, Jin C, Wu CC, Zhao H, Liang T, Liu Z, et al. Organizing pneumonia of COVID-19: time-dependent evolution and outcome in CT findings. *PLoS One.* 2020;15(11):e0240347. DOI: 10.1101/2020.05.22.20109934
24. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D, et al. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1124-1126. DOI: 10.1007/s00134-020-06057-8
25. Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: "has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?" *BMJ Open Respir Res.* 2020;7(1):e000724. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000724
26. Awulachew E, Diriba K, Anja A, Getu E, Belayneh F. Computed tomography (CT) imaging features of patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Radiol Res Pract.* 2020;2020:1023506. DOI: 10.1155/2020/1023506
27. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for radiologists on COVID-19: an update-radiology scientific expert panel. *Radiology.* 2020;296(2):E113-E114. DOI: 10.1148/radiol.2020200527
28. Yang W, Sirajuddin A, Zhang X, Liu G, Teng Z, Zhao S, et al. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur Radiol.* 2020:1-9. DOI: 10.1007/s00330-020-06827-4
29. Guan CS, Wei LG, Xie RM, Lv ZB, Yan S, Zhang ZX, et al. CT findings of COVID-19 in follow-up: comparison between progression and recovery. *Diagn Interv Radiol.* 2020;26(4):301-307. DOI: 10.5152/dir.2019.20176
30. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Andermatt R, Mehra MR, Moch H, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
31. Molina-Molina M. Secuelas y consecuencias de la COVID-19. *Neumonol Salud.* 2020;13(2):71-77. Disponible en: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R13/R132-8.pdf>
32. Sibila O, Molina-Molina M, Valenzuela C, Ríos-Cortés A, Arbillaga-Etxarri A, Díaz-Pérez D, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para el seguimiento clínico post-COVID-19. *Open Respir Arch.* 2020;2(4):278-283. DOI: 10.1016/j.opresp.2020.09.002
33. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax.* 2020;75(11):1009-1016. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215314
34. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Coates A, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205
35. Gochicoa-Rangel L, Torre-Bouscoulet L, Salles-Rojas A, Guzmán-Valderrábano C, Silva-Cerón M, et al. Functional respiratory evaluation in the COVID-19 era: the role of pulmonary function test laboratories. *Rev Investig Clin.* 2020;73(4). DOI: 10.24875/RIC.20000250
36. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Cooper BG, Hall GL, Oropez CE, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society

- Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70-e88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST
37. Mora-Romero UJ, Gochicoa-Rangel L, Guerrero-Zúñiga S, Cid-Juárez S, Silva-Calderón M, Salas-Escamilla I, et al. Presiones inspiratoria y espiratoria máximas: recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax.* 2019;78(S2):135-141. DOI: 10.35366/NTS192F
 38. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016
 39. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428-1446. DOI: 10.1183/09031936.00150314
 40. Gochicoa-Rangel L, Mora-Romero U, Guerrero-Zúñiga S, Silva-Cerón M, Cid-Juárez S, et al. Prueba de caminata de 6 minutos: recomendaciones y procedimientos. *Neumol Cir Torax.* 2015;74(2):10. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2015/nt152h.pdf>
 41. Vargas-Domínguez C, Mejía-Alfaro R, Martínez-Andrade R, Silva-Cerón M, Vázquez-García JC, Torre-Bouscoulet L. Prueba de desaturación y titulación de oxígeno suplementario. Recomendaciones y procedimientos. *Neumol Cir Torax.* 2019;78(S2):187-197. DOI: 10.35366/NTS192L
 42. Hani C, Trieu NH, Saab I, et al. COVID-19 pneumonia: a review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging.* 2020;101(5):263-268. DOI: 10.1016/j.diii.2020.03.014
 43. Jalaber C, Lapotre T, Morcet-Delattre T, Ribet F, Jouneau S, Lederlin M. Chest CT in COVID-19 pneumonia: a review of current knowledge. *Diagn Interv Imaging.* 2020;101(7-8):431-437. DOI: 10.1016/j.diii.2020.06.001
 44. Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. Early clinical and CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(2):338-343. DOI:10.2214/AJR.20.22961
 45. Liu K-C, Xu P, Lv W-F, et al. CT manifestations of coronavirus disease-2019: a retrospective analysis of 73 cases by disease severity. *Eur J Radiol.* 2020;126:108941. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.108941
 46. Caruso D, Zerunian M, Polici M, et al. Chest CT features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology.* 2020;296(2):E79-E85. DOI: 10.1148/radiol.2020201237
 47. Kaufman AE, Naidu S, Ramachandran S, Kaufman DS, Fayad ZA, Mani V. Review of radiographic findings in COVID-19. *World J Radiol.* 2020;12(8):142-155. DOI: 10.4329/wjr.v12.i8.142
 48. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, van Ufford HQ, Stöger L, et al. CO-RADS: a categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19—definition and evaluation. *Radiology.* 2020;296(2):E97-E104. DOI: 10.1148/radiol.2020201473
 49. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715-721. DOI: 10.1148/radiol.2020200370
 50. Combet M, Pavot A, Savale L, Humbert M, Monnet X. Rapid onset honeycombing fibrosis in spontaneously breathing patient with COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001808. DOI: 10.1183/13993003.01808-2020
 51. Kayhan S, Kocakoç E. Pulmonary fibrosis due to COVID-19 pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020;21(11):1273. DOI: 10.3348/kjr.2020.0707
 52. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm Med.* 2020. DOI: 10.1155/2020/6175964
 53. Mazza MG, de Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Furlan R, Ciceri F, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594-600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
 54. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am J Psychiatry.* 2014;171(4):453-462. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13030325

55. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated international task force. *Eur Respir J.* 2020;56(6):2002197. DOI: 10.1183/13993003.02197-2020
56. Bai C, Chotirmall SH, Rello J, Alba GA, Ginns LC, Krishnan JA, Rogers R, et al. Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated International Task Force (29 July 2020). *Eur Respir Rev.* 2020;29(157):200287. DOI: 10.1183/16000617.0287-2020
57. Chérrez-Ojeda I, Vanegas E, Felix M. The unusual experience of managing a severe COVID-19 case at home: what can we do and where do we go? *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):862. DOI: 10.1186/s12879-020-05608-0

Clinical and molecular inflammatory alterations in chronic granulomatous disease

Alteraciones inflamatorias clínicas y moleculares en enfermedad granulomatosa crónica

Ximena León-Lara,¹ Roberto Rodríguez-D' Cid,¹ Ricardo Rioja-Valencia,¹ Alexandra Ayala-Alvirde,¹ Ida Lizbeth Aliaga-Taipe,² Sara Espinosa-Padilla,¹ Lizbeth Blancas-Galicia¹

Abstract

Chronic granulomatous disease (CGD) is an inborn error of immunity. CGD is characterized by a deficiency in the function of the NADPH oxidase complex. CGD has been an opportunity to study the function of reactive oxygen species (ROS) in the innate immune system. The absence of ROS produced by NADPH oxidase in neutrophils and macrophages leads to an increased susceptibility to bacterial and fungal infections since ROS participate in the elimination of microorganisms. Inflammatory and autoimmune manifestations are also present in CGD; however, the causal connection between the lack of ROS and inflammatory symptoms is not entirely clear. Different *in vitro* assays have been conducted in humans and clinical trials have been conducted in mice in order to try to understand this relationship. Studies show that ROS react with different molecules of the immune system, either by inhibiting or by stimulating their function, which explains why various inflammation pathways that are not related to each other are affected in CGD; therefore, the described mechanisms of affectation have been diverse, such as a greater production of proinflammatory cytokines, an increase in TH17 lymphocytes, and an alteration in processes like spherocytosis, apoptosis, autophagy, and inflammasome. Understanding the mechanisms that lead to inflammation in the deficiency of the NADPH oxidase complex has led to the proposal of new treatments that act on processes like autophagy, inflammasome, or blocking proinflammatory cytokines. In this review, we describe the different inflammatory manifestations in CGD and the molecular mechanisms through which the lack of ROS leads to hyperinflammation.

Key words: NADPH oxidase; Inflammation; Chronic granulomatous disease; Granulomas; Reactive oxygen species

Este artículo debe citarse como: León-Lara X, Rodríguez-D' Cid R, Rioja-Valencia R, Ayala-Alvirde A, Aliaga-Taipe IL, Espinosa-Padilla S, Blancas-Galicia L. Alteraciones inflamatorias clínicas y moleculares en enfermedad granulomatosa crónica. *Rev Alerg Mex.* 2020;67(4):370-380

ORCID

Ximena León-Lara, 0000-0002-8087-9419; Roberto Rodríguez-D' Cid, 0000-0003-4032-1565; Ricardo Rioja-Valencia, 0000-0003-1894-2525; Alexandra Ayala Alvirde, 0000-0001-5297-7495; Ida Lizbeth Aliaga Taipe, 0000-0002-7144-7462; Sara Espinosa-Padilla: 0000-0003-4859-3151; Lizbeth Blancas-Galicia, 0000-0002-3861-8864



Resumen

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad. Se caracteriza por deficiencia en la función del complejo de la NADPH oxidasa. La EGC ha sido una oportunidad para estudiar la función de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en el sistema inmune innato. La ausencia de ROS producidas por la NADPH oxidasa en los neutrófilos y en los macrófagos lleva a mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas, debido a que las ROS participan en la eliminación de los microorganismos. Las manifestaciones inflamatorias y autoinmunes también están presentes en la EGC, sin embargo, no es del todo clara la relación de causalidad entre la falta de ROS y los síntomas inflamatorios. Se han realizado diversos ensayos *in vitro* en humanos y experimentales en ratones para tratar de entender esta relación. Los estudios muestran que las ROS reaccionan con diferentes moléculas del sistema inmune, inhibiendo o estimulando su función, lo que explica que en la EGC se afecten varias vías de la inflamación que no están relacionadas entre sí; por lo tanto, han sido diversos los mecanismos de afectación descritos, como por ejemplo una mayor producción de citocinas proinflamatorias, un incremento en los linfocitos TH17 y una alteración en procesos como eferocitosis, apoptosis, autofagia e inflammasoma. El entendimiento de los mecanismos que llevan a la inflamación en la deficiencia del complejo de la NADPH oxidasa ha llevado a plantear nuevos tratamientos que actúan en procesos como la autofagia, el inflammasoma o el bloqueo de citocinas proinflamatorias. En esta revisión describimos las diferentes manifestaciones inflamatorias en EGC y los mecanismos moleculares a través de los cuales la falta de ROS conduce a la hiperinflamación.

Palabras clave: NADPH oxidasa; Inflamación; Enfermedad granulomatosa crónica; Granulomas; Especies reactivas de oxígeno

¹Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México

²Instituto Nacional de Salud del Niño, Laboratorio de Citometría de Flujo, San Borja, Lima, Perú

Correspondencia: Lizbeth Blancas-Galicia.
blancas.lizbeth@gmail.com

Recibido: 2020-07-19

Aceptado: 2020-08-21

DOI: 10.29262/ram.v67i4.784

Abreviaturas y siglas

EGC, enfermedad granulomatosa crónica
IL, interleucina

LX, ligada al cromosoma X
NADPH, nicotinamida-adenina-dinucleótido fosfato
ROS, especies reactivas de oxígeno

Antecedentes

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad de la fagocitosis. En la EGC hay una deficiencia de especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelulares y extracelulares producidas por defectos en el complejo de la NADPH (nicotinamida-adenina-dinucleótido fosfato) oxidasa.¹ Desde los años 70 se conoce la participación de ROS en la destrucción de microorganismos dentro del fagolisosoma, la cual explica que los pacientes

con EGC padezcan infecciones graves y recurrentes, tanto por bacterias como por hongos. Recientemente se inició el estudio de ROS como moléculas que participan en la modulación de diferentes vías de la inflamación, conjeturando que la inflamación incrementada anormalmente en diferentes órganos de pacientes con EGC se explica por la deficiencia de ROS. En esta revisión se describen las manifestaciones inflamatorias en la EGC y los mecanismos celulares y moleculares responsables de su génesis.²

La enzima NADPH oxidasa

Las NADPH oxidasas, también abreviadas como NOX, son enzimas de membrana que producen superóxido (NOX1, NOX2, NOX3, NOX5) o peróxido de hidrógeno (NOX4, DUOX1, DUOX2). Los siete miembros de esta familia son regulados de forma diferente. NOX2 es la NADPH oxidasa de los fagocitos y fue la primera isoforma identificada dentro de la familia, además de ser la más estudiada. Se expresa en niveles altos en neutrófilos, monocitos y macrófagos; sin embargo, en células dendríticas y células B se expresa en menor cantidad.^{3,4}

Funcionalmente, la NADPH oxidasa de los fagocitos está compuesta de seis subunidades: gp91^{phox} (también nombrada como NOX2), p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} y Rac. En las células en reposo, el complejo enzimático está en un estado inactivo, gp91^{phox} y p22^{phox} se localizan en la membrana, mientras que p47^{phox}, p67^{phox} y p40^{phox} se localizan en el citoplasma.³ Mediante la señalización de diferentes receptores (tipo Toll, FcγR, receptor acoplado a proteína G, receptor de lectina tipo C e integrinas), durante la fagocitosis se inicia el ensamblaje de los componentes de la NADPH oxidasa.⁵ El acoplamiento involucra la fusión de la membrana de los gránulos azurófilos con el fagosoma, así como la migración de las proteínas citosólicas p47^{phox}, p67^{phox} y p40^{phox} hacia gp91^{phox} y p22^{phox}, localizadas en la membrana citoplasmática o en la membrana del fagolisosoma.⁶

La proteína gp91^{phox} tiene seis dominios transmembrana y un centro catalítico formado por dos dominios (de la deshidrogenasa y de la transmembrana), el cual contiene los sustratos y grupos prostéticos que realizan la transferencia de electrones. Los electrones son transferidos secuencialmente del lado citosólico de la NADPH oxidasa a flavín-adenín-dinucleótido (localizado en el dominio de la deshidrogenasa); después pasan a los grupos heme y al oxígeno, produciendo el anión superóxido, el cual es convertido a peróxido de hidrógeno y anión hidroxilo. La mieloperoxidasa convierte el peróxido de hidrógeno a ácido hipohaloso, un potente metabolito microbicida. Este proceso es referido como “estallido respiratorio”.^{1,7,8}

La función de las ROS depende de dónde se producen

El citocromo b558, formado por el heterodímero gp91^{phox} y p22^{phox} está localizado en la membrana citoplasmática, donde se encuentran las vesículas

secretoras y de los gránulos específicos de neutrófilos y macrófagos. El lugar típico de la activación del citocromo b558 y formación de las ROS es el fagolisosoma intracelular; sin embargo, se puede activar a través de otros estímulos como forbol miristato acetato. La generación y liberación de superóxido extracelular o intracelular depende de la localización del citocromo b558 activado. La activación del citocromo b558 es regulada por diferentes vías de señalización, según su localización en las diferentes membranas mencionadas, por lo que la localización de la producción de las ROS determinará su función específica.^{1,9} Se cree que los microorganismos tienen diferente sensibilidad a las ROS según el sitio de su generación. Las ROS extracelulares son más importantes para bacterias, por ejemplo *Escherichia coli* resistente a la fagocitosis.¹

Las ROS como segundos mensajeros

Las ROS producidas en respuesta a estímulos fisiológicos funcionan como segundo mensajero, es decir, transducen señales extracelulares río abajo en la célula. Las ROS regulan diferentes vías de la señalización celular al oxidar una cisteína a ácido sulfónico (sulfenilación) o una metionina a sulfóxido de diferentes moléculas del sistema inmune. La sulfenilación altera la interacción del hidrógeno con los aminoácidos circundantes y, por consiguiente, la función de la proteína; por ejemplo, se puede inhibir a una tirosina fosfatasa o activar a una tirosina cinasa.⁷

El peróxido de hidrógeno puede distribuirse y atravesar la membrana celular, independientemente del sitio de generación. En presencia de donantes de electrones como Cu⁺ o Fe₂⁺ se reduce y forma anión hidróxido y radicales hidroxilo. Los radicales hidroxilo son extremadamente reactivos y tienen la capacidad de inactivar moléculas e inducir muerte celular por diferentes vías como apoptosis, necrosis o formación de trampas extracelulares.¹⁰

Genes responsables de la enfermedad granulomatosa crónica

Las diferentes subunidades del complejo de la NADPH oxidasa involucradas en la génesis de la EGC, son codificadas por diferentes genes: gp91^{phox} por *CYBB*, p22^{phox} por *CYBA*, p47^{phox} por *NCF1*, p67^{phox} por *NCF2* y p40^{phox} por *NCF4*. El gen *CYBC1* que codifica para Eros no es parte del complejo de la

NAPDH oxidasa, pero participa como una molécula chaperona de gp91^{phox} y también está involucrado en la genética de la EGC. Por variantes patogénicas en el gen *CYBB*, la EGC se transmite con una herencia ligada al cromosoma X (LX) y el resto de los genes con herencia autosómica recesiva.¹¹

Manifestaciones inflamatorias en la EGC

En la EGC las manifestaciones inflamatorias son frecuentes, 70 % de los pacientes padece al menos un episodio (en algunos casos puede ser el primer síntoma).^{12,13} Una de las características histopatológicas de la inflamación es la formación de granulomas, de ahí su denominación como enfermedad “granulomatosa”. No solo los pacientes con EGC tienen enfermedades inflamatorias y autoinmunes, sino también los portadores de EGC LX.¹⁴ Gracias a los avances terapéuticos en las infecciones, los pacientes pueden llegar a la edad adulta, aunque en esta etapa de la vida presentan más manifestaciones inflamatorias que aumentan la morbilidad y deterioran la calidad de vida.¹³

Las manifestaciones granulomatosas e inflamatorias ocurren en múltiples órganos. El tracto gastrointestinal es el órgano frecuentemente más afectado. La prevalencia de la afección gastrointestinal es de más de 50 %.¹⁵ El síntoma más frecuente es la diarrea no infecciosa. La patología más frecuente es la enfermedad inflamatoria intestinal que se presenta como inflamación, absceso perianal u obstrucción del tracto gastrointestinal. Los casos de EGC con herencia autosómica recesiva tiene menor frecuencia e inicio más tardío de las manifestaciones inflamatorias y menos inflamación en la histología en comparación con los casos con EGC LX.¹⁶ El pulmón es el segundo órgano más afectado y la disnea es el síntoma más frecuente; entre de los hallazgos histológicos están los granulomas, micronódulos, engrosamiento pleural, linfadenopatía, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar.¹³ El tracto genitourinario también está involucrado en la EGC, con una frecuencia de 11 %.¹⁷ La enfermedad se manifiesta como cistitis y orquitis granulomatosa u obstrucción ureteral o uretral.^{13,18} Otras manifestaciones inflamatorias se localizan en ojos, piel y sistema nervioso central.¹³

Se han reportado casos de EGC relacionados con lupus eritematoso sistémico y cutáneo, artritis autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática

y enfermedad de Kawasaki.¹⁹ Las manifestaciones autoinmunes e inflamatorias han sido descritas tanto en pacientes como en portadores de EGC LX;^{20,21} en estos últimos se ha demostrado que el riesgo de desarrollar este tipo de manifestaciones no está relacionado con el grado de actividad oxidativa residual, pero solo basta una pequeña cantidad de neutrófilos sin actividad oxidativa para detonar una falta de regulación del sistema inmunitario.^{21,22}

Una complicación inflamatoria sistémica es el síndrome de activación macrofágica (fiebre, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, citopenia, enzimas hepáticas elevadas y coagulopatía). Esta complicación se puede presentar en pacientes con EGC con infecciones graves en quienes los macrófagos son activados por citocinas inflamatorias no reguladas. Se sugiere que el fenotipo hiperinflamatorio de la EGC predispone genéticamente al síndrome de activación macrofágica.²³ La mayoría de estos casos están asociados con infecciones por *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus* spp. y *Leishmania* spp.²⁴

En la EGC existe una relación compleja entre inflamación e infección. Particularmente las infecciones fúngicas se asocian con una respuesta inflamatoria excesiva de alta letalidad.¹⁶ En ratones con EGC, la inflamación sistémica está incrementada, aun en respuesta a estímulos no infecciosos.²⁵ Independientemente de los mecanismos específicos de hiperinflamación, los corticosteroides se han empleado en EGC como terapia coadyuvante en la infección, por reducción de activación, proliferación y diferenciación de varios tipos celulares, incluyendo macrófagos y linfocitos, los cuales son componentes claves para la formación del granuloma. En algunos casos, como el absceso hepático estafilocócico y la neumonía por *Nocardia*, el uso concomitante de esteroides y antimicrobianos facilita y acelera la resolución de la infección, además que previene la necesidad de una intervención quirúrgica.^{26,27}

En cuanto al tratamiento de las manifestaciones inflamatorias, se han usado corticosteroides e inmunosupresores. Se ha propuesto el uso otros medicamentos como cloroquina, rapamicina, pioglitazona y talidomina.^{28,29,30,31}

En cuanto a las características de las manifestaciones inflamatorias en México, nuestro grupo describió una cohorte 93 pacientes; se detectaron granulomas en uno o más órganos en 56 % de ellos. Los órganos afectados fueron pulmón (44 %), intestino

(11 %), piel (17 %), esófago/píloro (4 %) y vejiga (1 %). La estomatitis/gingivitis ocurrió en 27 % de los casos. Dos pacientes adultos padecieron periodontitis crónica que los llevó a pérdida de múltiples piezas dentarias. La enfermedad pulmonar estuvo presente en 45 % de los casos. Cabe mencionar que en los pacientes de México fueron poco frecuentes las manifestaciones gastrointestinales más mencionadas en la literatura, aunque una posibilidad es que no se hayan diagnosticado.^{13,21} Las manifestaciones autoinmunes como anemia hemolítica, trombocitopenia, autoinmunidad ocular, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido y tiroiditis y hepatitis autoinmune también se hicieron presentes.¹¹

El fenotipo inflamatorio en enfermedad granulomatosa crónica por deficiencia de p40^{phox} y Eros

Matute *et al.* describieron el primer paciente con EGC por deficiencia de la subunidad p40^{phox} con colitis granulomatosa y sin infecciones graves. En esta deficiencia hay una producción normal de ROS extracelulares pero una falta de ROS intracelulares. La primera caracterización clínica de la deficiencia de p40^{phox} fue llevada a cabo por van Geer *et al.* en un estudio de 24 casos en el año 2018. Estos pacientes tuvieron predominio de manifestaciones inflamatorias *versus* las infecciosas; su frecuencia fue similar en comparación con los pacientes con EGC por deficiencia de p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox} y gp91^{phox}. Se plantea que ROS intracelulares participan en la regulación de las vías inflamatorias. Las lesiones inflamatorias en la deficiencia de p40^{phox} son más frecuentes en piel y tracto gastrointestinal, entre ellas están las lesiones dérmicas similares a lupus o lupus discoide, úlceras orales, periodontitis, gingivitis, abscesos/granulomas gastrointestinales, esofagitis, gastritis, enfermedad de Crohn o abscesos/fistulas perianales. Por otro lado, las infecciones en la deficiencia de p40^{phox} son menos invasivas y letales en comparación a los pacientes con EGC con deficiencia de p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox} y gp91^{phox}. En el 2019, Wright *et al.* reportaron un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano con manifestaciones graves, quien requirió hemicolectomía y no tuvo respuesta terapéutica a infliximab. A través de una secuenciación de nueva generación se evidenció la deficiencia de la subunidad p40^{phox}.^{32,33,34}

En ratones p40^{phox}^{-/-} con colitis inducida se demostró que los neutrófilos no eliminan eficientemente los microorganismos, además de tener una falta de resolución de la inflamación p40^{phox} dependiente.³⁵

El diagnóstico de deficiencia de p40^{phox} se realiza con ensayos como 1,2,3 dihidrorrodamina o nitroazul de tetrazolio, pero con la particularidad del uso de estímulos como zimósán o estafilococo opsonizados, ya que usando forbol miristato acetato la producción de ROS es normal.^{1,32}

En 2018 se describió otra etiología genética de EGC, la deficiencia de Eros. Una característica importante de esta variedad de EGC es que, al igual que la deficiencia de p40^{phox}, el desarrollo de las manifestaciones clínicas es más tardía y los síntomas inflamatorios predominan sobre los infecciosos.^{36,37} En 2019, Dinauer acuñó los términos EGC clásica para las deficiencias de gp91^{phox}, p22^{phox}, p47^{phox} y p67^{phox} y “no clásica” para las deficiencias de p40^{phox} y Eros; esto con el fin de resaltar las diferencias fenotípicas en cuanto a la presentación de la inflamación.^{2,38}

Alteraciones en el perfil de citocinas secundarias a la deficiencia del complejo de la NADPH oxidasa

El perfil inflamatorio de las citocinas en la EGC ha sido evidenciado en diversas investigaciones. Se ha demostrado que los monocitos *in vitro* de pacientes y de ratones con EGC tienen un estado inflamatorio incrementado caracterizado por niveles elevados de interleucina (IL) 1 β , IL-6, TNF α , IL-17A, IL-23, G-CSF y niveles bajos IL-10. La hiperinflamación se ha observado en condiciones basales y ante diferentes estímulos infecciosos y no infecciosos (figura 1).²¹

Se ha descrito que ROS, a través de regulación redox, participan en la plasticidad de las células linfoides innatas. En la EGC la mayor producción de IL-1 β favorece la diferenciación de Tbet+ILC1s a ROR γ +ILC3s, lo cual puede contribuir a la iniciación y perpetuación del perfil de inflamatorio.³⁹

El incremento de los linfocitos TH17 se ha encontrado ligado a la patogénesis de las enfermedades autoinmunes. Se cree que los niveles elevados de linfocitos TH17 e IL-17, IL-21 e IL-23 en EGC podrían participar en la génesis de las enfermedades autoinmunes.⁴⁰

En ausencia de NOX2 en monocitos y neutrófilos, se afectan diferentes vías de señalización celular sensibles a una regulación redox.^{2,8} Kobayashi *et al.*

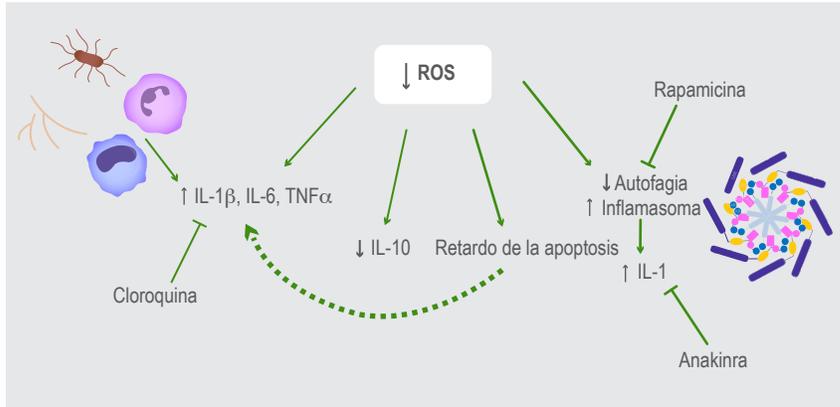


Figura 1. La ausencia de especies reactivas de oxígeno en la enfermedad granulomatosa crónica lleva a incremento de las citocinas inflamatorias y disminución de las citocinas antiinflamatorias, tanto en estado basal como posterior a estímulos infecciosos bacterianos y fúngicos. Algunas de las alteraciones que se han descrito son disminución de la autofagia, incremento de la actividad del inflammasoma y apoptosis disminuida. Algunos medicamentos bloquean algunas de estas vías alteradas.

demonstraron en pacientes con EGC LX que los neutrófilos en estado basal tienen un aumento de la expresión de los genes que codifican proteínas proinflamatorias, una disminución de genes que codifican para proteínas antiinflamatorias y una disminución de los genes que regulan la apoptosis. Esta investigación pionera sugirió que el perfil inflamatorio incrementado y la apoptosis defectuosa disminuyen la resolución del proceso inflamatorio y favorecen la formación de granulomas.⁴¹

Peterson *et al.* demostraron que al inocular hifas estériles de *Aspergillus fumigatus* en la piel de ratones con EGC LX, se observó inflamación excesiva con predominio de neutrófilos e incremento significativo de IL-1b, IL-6 y TNF α .⁴² Otros investigadores demostraron que al inocular hifas estériles de *Aspergillus fumigatus* y lipopolisacáridos por vía traqueal, los ratones con EGC presentaron una mayor lesión pulmonar por mayor número de células inflamatorias y citocinas proinflamatorias. Ambos estudios evidenciaron que la inflamación en la EGC se puede iniciar sin una infección.^{43,44}

Se ha demostrado *in vitro* una respuesta inflamatoria excesiva ante estímulos tanto bacterianos como fúngicos en células mononucleares de pacientes con EGC.^{43,44,45} Particularmente, los monocitos presentan una respuesta inflamatoria excesiva frente a hongos y los neutrófilos frente a bacterias.⁴⁶ Por

otro lado, la respuesta inflamatoria (producción de IL-1 α y TNF α) en monocitos es mayor ante polisacáridos de *Aspergillus nidulans* versus los de *Aspergillus fumigatus*, lo cual correlaciona con el desenlace fatal de pacientes con EGC infectados con *Aspergillus nidulans*. La mayor mortalidad descrita en EGC con ciertos patógenos está asociada a la capacidad de estos de generar una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada.⁴⁷

Estudios *in vitro* en monocitos de pacientes con EGC han demostrado el efecto fungicida de la cloroquina hacia *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus nidulans*, además de que inhibe la liberación de TNF α e IL-1 β inducida por estos hongos. La cloroquina, al ser fungicida e inhibir la producción de citocinas inflamatorias, podría ser de utilidad como coadyuvante en la aspergilosis invasiva en pacientes con EGC³⁰ (figura 1).

Aun cuando en EGC el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se realice con donadores relacionados compatibles, se ha descrito un menor éxito asociado al quimerismo bajo de células del donador, la enfermedad injerto contra huésped o el rechazo al trasplante. Además, en la terapia génica (un trasplante autólogo genéticamente modificado) se ha observado que existe falta de injerto a largo plazo. Weisser *et al.* demostraron en estudios *in vitro* en células de ratones y humanos con EGC, un

incrementó de IL-1 β y otras citocinas inflamatorias, lo cual produce una alteración cuantitativa y cualitativa en las células progenitoras hematopoyéticas y conduce a la falta de éxito en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y la terapia génica.⁴⁸

Deficiencia del complejo de la NADPH oxidasa y alteraciones en el control de la transcripción nuclear

Las ROS participan en la regulación de diferentes factores de transcripción través de la oxidación de la cisteína en los sitios catalíticos de las enzimas asociadas o al oxidar directamente los factores de transcripción.^{5,49} La falta de las ROS en EGC alterará las modificaciones redox y, por lo tanto, la regulación de los factores de transcripción. En modelos de ratones con EGC, la actividad de NF- κ B está discretamente incrementada de forma basal y excesivamente elevada ante estímulos como lipopolisacárido. También se ha demostrado una menor actividad de Ref-1, lo cual incrementa la afinidad de NF- κ B por el ADN y por lo tanto su mayor actividad de transcripción.⁴⁴

Deffert *et al.* hicieron un rescate génico en ratones con EGC con una variante patogénica en el gen *Ncf1* en mononucleares CD68+. Reconstituyeron así la producción de las ROS en los monocitos, pero no en los neutrófilos, y se observó una abolición de diferentes parámetros inflamatorios que se presentan en estos ratones con EGC.⁵⁰ Estos hallazgos demuestran que la pérdida de la función de NOX2 en los macrófagos y monocitos es la responsable de la respuesta inflamatoria que se observa de forma anormal en los ratones con deficiencia de las ROS.⁵⁰

Deficiencia del complejo de la NADPH oxidasa y alteraciones en inflamósoma y la autofagia

La autofagia es un término general para definir la degradación de diferentes componentes en el lisosoma. Está descrito que la formación de ROS es necesaria para el reclutamiento de LC3 (complejo proteico necesario para la correcta función del autofagosoma). La autofagia es necesaria para la regulación de la transcripción de IL-1 β y el procesamiento de pro-IL-1 β . Los defectos en la autofagia producen un aumento en la secreción de IL-1 β . Los pacientes con EGC tienen autofagia defectuosa que lleva a un aumento de la actividad del inflamósoma, evidenciado por el aumento de IL-1 β y de caspasa-1. El bloqueo del receptor de

IL-1R con anakinra en monocitos *in vitro* pacientes con EGC restaura la autofagia y en consecuencia la actividad del inflamósoma (figura 1).^{51,52}

Estudios *in vitro* en monocitos de pacientes con EGC demostraron que anakinra junto con la rapamicina (potente inductor de la autofagia) disminuyen la activación del inflamósoma y perfil inflamatorio de citocinas inflamatorias. Con base a lo anterior, la rapamicina se propone como terapia en los pacientes con EGC con manifestaciones inflamatorias dependientes de esteroides (figura 1).²⁹

Deficiencia del complejo de la NADPH oxidasa y de la apoptosis

La regulación de la apoptosis de neutrófilos es esencial para la resolución de la inflamación y la prevención de la liberación de sus mediadores tóxicos hacia los tejidos. La apoptosis de los neutrófilos ocurre espontáneamente en sitios de inflamación; adicionalmente, los macrófagos expresan ligandos del receptor de muerte (TNF α y Fas ligando) que pueden inducir la apoptosis de los neutrófilos. La eferocitosis es el proceso a través de la cual los macrófagos reconocen e ingieren neutrófilos apoptóticos. La eferocitosis desencadena la activación de macrófagos tipo M2 asociados a la producción de IL-4, resolución de la inflamación y reparación del daño tisular. La eferocitosis lleva a respuestas antiinflamatorias, incluyendo la producción de prostaglandina E2, IL-10 y TGF- β por los macrófagos y la supresión del eje IL-23/IL-17 que direcciona el reclutamiento de neutrófilos.⁸

La NADPH oxidasa estimula la apoptosis de neutrófilos después de la fagocitosis con partículas opsonizadas.⁵³ Los neutrófilos carentes del complejo de la NADPH oxidasa de pacientes con EGC son resistentes a la apoptosis espontánea *in vitro*. El retardo de la apoptosis de neutrófilos en tejidos prolonga la liberación de mediadores inflamatorios y perpetúa la inflamación. También durante la fagocitosis de residuos apoptóticos, los macrófagos de pacientes con EGC tienen una producción deficiente de prostaglandina D2 y TGF- β , lo cual contribuye a la inflamación.⁵⁴ Los macrófagos M2 que participan en la eferocitosis requieren del receptor PPAR γ para su programación hacia M2. En un estudio realizado en macrófagos de pacientes con EGC se demostró que hay disminución del receptor PPAR γ , en consecuencia, disminución de los macrófagos M2 y de la eferocitosis. Dado que

las ROS son ligandos de PPAR γ , se postula que en ausencia de las ROS en EGC no hay activación de PPAR γ ; en consecuencia, se produce disminución de macrófagos M2 y de la eferocitosis. La disminución en el aclaramiento de los neutrófilos apoptóticos libera componentes intracelulares que generan inflamación y podrían favorecer la autoinmunidad observada en la EGC⁵⁵ (figura 1).

Conclusión

La EGC ha sido una oportunidad para estudiar la función de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en el sistema inmune innato. La ausencia de ROS producidas por la NADPH oxidasa en los neutrófilos y en los macrófagos genera manifestaciones inflamatorias y

autoinmunes; sin embargo, no es del todo clara la relación de causalidad entre la falta de ROS y los síntomas inflamatorios. Los ensayos *in vitro* en humanos muestran que las ROS reaccionan con diferentes moléculas del sistema inmunitario inhibiendo o estimulando su función, lo que explica que en la EGC se afecten varias vías de la inflamación, como por ejemplo una mayor producción de citocinas proinflamatorias, un incremento en los linfocitos TH17 y una alteración en procesos como eferocitosis, apoptosis, autofagia e inflammasoma. El entendimiento de los mecanismos que conducen a la inflamación en la deficiencia del complejo de la NADPH oxidasa ha llevado a plantear nuevos tratamientos que actúan en procesos como la autofagia o el inflammasoma.

Referencias

1. Dahlgren C, Karlsson A, Bylund J. Intracellular neutrophil oxidants: from laboratory curiosity to clinical reality. *J Immunol.* 2019;202(11):3127-3134. DOI: 10.4049/jimmunol.1900235
2. Dinayer MC. Inflammatory consequences of inherited disorders affecting neutrophil function. *Blood.* 2019;133(20):2130-2139. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844563
3. Buvelot H, Jaquet V, Krause KH. Mammalian NADPH oxidases. *Methods Mol Biol.* 2019;1982:17-36. DOI: 10.1007/978-1-4939-9424-3_2
4. Bustamante J, Arias AA, Vogt G, Picard C, Blancas-Galicia L, Prando C, et al. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease. *Nat Immunol.* 2011;12(3):213-221. DOI: 10.1038/ni.1992
5. Lambeth JD, Neish AS. Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:119-145. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104651
6. Koga H, Terasawa H, Nuno H, Takeshige K, Inagaki F, Sumimoto H. Tetratricopeptide repeat (TPR) motifs of p67(phox) participate in interaction with the small GTPase Rac and activation of the phagocyte NADPH oxidase. *J Biol Chem.* 1999;274(35):25051-2560. DOI: 10.1074/jbc.274.35.25051
7. Magnani F, Mattevi A. Structure and mechanisms of ROS generation by NADPH oxidases. *Curr Opin Struct Biol.* 2019;59:91-97. DOI: 10.1016/j.sbi.2019.03.001
8. Singel KL, Segal BH. NOX2-dependent regulation of inflammation. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(7):479-490. DOI: 10.1042/CS20150660
9. Buck A, Sanchez-Klose FP, Venkatakrisnan V, Khamzeh A, Dahlgren C, Bylund J, et al. DPI selectively inhibits intracellular NADPH oxidase activity in human neutrophils. *Immunohorizons.* 2019;3(10):488-497. DOI: 10.4049/immunohorizons.1900062
10. Reshetnikov V, Hahn J, Maueroder C, Czegley C, Muñoz LE, Herrmann M, et al. Chemical tools for targeted amplification of reactive oxygen species in neutrophils. *Front Immunol.* 2018;9:1827. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01827
11. Blancas-Galicia L, Santos-Chavez E, Deswarte C, Mignac Q, Medina-Vera I, León-Lara X, et al. Genetic, immunological, and clinical features of the first Mexican cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol.* 2020;40(3):475-493. DOI: 10.1007/s10875-020-00750-5
12. Rosenbaum BE, Shenoy R, Vuppula S, Thomas K, Moy L, Kaul A. Colitis as the sole initial presentation of chronic granulomatous disease: histopathologic clues to diagnosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(11):1229-1231. DOI: 10.1097/INF.0000000000001284

13. Magnani A, Brosselin P, Beaute J, de Vergnes N, Mouy R, Debré M, et al. Inflammatory manifestations in a single-center cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):655-662. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.04.014
14. Rosenzweig SD. Inflammatory manifestations in chronic granulomatous disease (CGD). *J Clin Immunol.* 2008;28(Suppl 1):S67-S72. DOI: 10.1007/s10875-007-9160-5
15. Goldblatt D. Recent advances in chronic granulomatous disease. *J Infect.* 2014;69(Suppl 1):S32-S35. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.07.013
16. Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(1):3-10. DOI: 10.1007/s12016-009-8136-z
17. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Boyle J, Curnette J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(3):155-169. DOI: 10.1097/00005792-200005000-00003
18. Arnold DE, Heimall JR. A review of chronic granulomatous disease. *Adv Ther.* 2017;34(12):2543-2557. DOI: 10.1007/s12325-017-0636-2
19. De Ravin SS, Naumann N, Cowen EW, Friend J, Hilligoss D, Marquesen M, et al. Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1097-1103. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.07.050
20. Leiding JW, Holland SM. Chronic granulomatous disease. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, editores. *GeneReviews®*. EE. UU.: University of Washington; 1993.
21. Thomas DC. How the phagocyte NADPH oxidase regulates innate immunity. *Free Radic Biol Med.* 2018;125:44-52. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.011
22. López-Hernández I, Guzmán-Martínez MN, Medina-Vera I, et al. Clinical manifestations in carriers of X-linked chronic granulomatous disease in Mexico. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(2):134-136. DOI: 10.18176/jiaci.0343
23. Gennery AR, Albert MH, Slatter MA, Lankester A. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies. *Front Pediatr.* 2019;7:445. DOI: 10.3389/fped.2019.00445
24. Álvarez-Cardona A, Rodríguez-Lozano AL, Blancas-Galicia L, Rivas-Larrauri FE, Yamazaki-Nakashimada MA. Intravenous immunoglobulin treatment for macrophage activation syndrome complicating chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol.* 2012;32(2):207-211. DOI: 10.1007/s10875-011-9616-5
25. Kuijpers T, Lutter R. Inflammation and repeated infections in CGD: two sides of a coin. *Cell Mol Life Sci.* 2012;69(1):7-15. DOI: 10.1007/s00018-011-0834-z
26. Freeman AF, Marciano BE, Anderson VL, Uzel G, Costas C, Holland SM. Corticosteroids in the treatment of severe nocardia pneumonia in chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(9):806-808. DOI: 10.1097/INF.0b013e318218181d
27. Venegas-Montoya E, Sorcia-Ramírez G, Scheffler-Mendoza S, Blancas-Galicia L, Bustamante J, Espinosa-Rosales F, et al. Use of corticosteroids as an alternative to surgical treatment for liver abscesses in chronic granulomatous disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(12):2254-2255. DOI: 10.1002/pbc.26140
28. Noel N, Mahlaoui N, Blanche S, Suárez F, Durieu I, Sokol H, et al. Efficacy and safety of thalidomide in patients with inflammatory manifestations of chronic granulomatous disease: a retrospective case series. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(4):997-1000. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.059
29. Gabrion A, Hmitou I, Moshous D, Neven B, Surez F, Picard C, et al. Mammalian target of rapamycin inhibition counterbalances the inflammatory status of immune cells in patients with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1641-1649. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.033
30. Henriët SS, Jans J, Simonetti E, Kwon-Chung KJ, Hermans PWM, Warris A, et al. Chloroquine modulates the fungal immune response in phagocytic cells from patients with chronic granulomatous disease. *J Infect Dis.* 2013;207(12):1932-1939. DOI: 10.1093/infdis/jit103
31. Hui X, Liu D, Wang W, Hou J, Ying W, Zhou Q, et al. Low-dose Pioglitazone does not increase ROS production in chronic granulomatous disease patients with severe infection. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):131-137. DOI: 10.1007/s10875-019-00719-z

32. Van de Geer A, Nieto-Patlan A, Kuhns DB, Tool AT, Arias AA, de Boer M, et al. Inherited p40phox deficiency differs from classic chronic granulomatous disease. *J Clin Invest.* 2018;128(9):3957-375. DOI: 10.1172/JCI97116
33. Matute JD, Arias AA, Wright NA, Wrobel I, Li XJ, Marchal CC, et al. A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40 phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood.* 2009;114(15):3309-3315. DOI: 10.1182/blood-2009-07-231498
34. Wright M, Chandrakasan S, Okou DT, Yin H, Jurickova I, Denson LA, et al. Early onset granulomatous colitis associated with a mutation in NCF4 resolved with hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr.* 2019;210:220-225. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.03.042
35. Conway KL, Goel G, Sokol H, Manocha M, Bhan AK, Xavier RJ, et al. p40phox expression regulates neutrophil recruitment and function during the resolution phase of intestinal inflammation. *J Immunol.* 2012;189(7):3631-3640. DOI: 10.4049/jimmunol.1103746
36. Thomas DC, Charbonnier LM, Schejtman A, Coomber EL, Dufficy ER, Beenken AE, et al. EROS/CYBC1 mutations: Decreased NADPH oxidase function and chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):782-785. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.019
37. Arnadottir GA, Norddahl GL, Gudmundsdottir S, Sigurdsson S, Jensson BO, Theodors F, et al. A homozygous loss-of-function mutation leading to CYBC1 deficiency causes chronic granulomatous disease. *Nat Commun.* 2018;9(1):4447. DOI: 10.1038/s41467-018-06964-x
38. Dinauer MC. Neutrophil defects and diagnosis disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol Biol.* 2020;2087:11-29. DOI: 10.1007/978-1-0716-0154-9_2
39. Chan TY, Yen CL, Huang YF, Lo PC, Nigrovic PA, Cheng CY, et al. Increased ILC3s associated with higher levels of IL-1beta aggravates inflammatory arthritis in mice lacking phagocytic NADPH oxidase. *Eur J Immunol.* 2019;49(11):2063-2073. DOI: 10.1002/eji.201948141
40. Horváth R, Rožková D, Laštovička J, Poloučková A, Sedláček A, Sedivá A, et al. Expansion of T helper type 17 lymphocytes in patients with chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol.* 2011;166(1):26-33. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04449.x
41. Kobayashi SD, Voyich JM, Braughton KR, Whitney AR, Nauseef WM, et al. Gene expression profiling provides insight into the pathophysiology of chronic granulomatous disease. *J Immunol.* 2004;172(1):636-643. DOI: 10.4049/jimmunol.172.1.636
42. Petersen JE, Hiran TS, Goebel WS, Johnson C, Murphy RC, Azmi FH, et al. Enhanced cutaneous inflammatory reactions to *Aspergillus fumigatus* in a murine model of chronic granulomatous disease. *J Invest Dermatol.* 2002;118(3):424-429.
43. Morgenstern DE, Gifford MA, Li LL, Doerschuk CM, Dinauer MC. Absence of respiratory burst in X-linked chronic granulomatous disease mice leads to abnormalities in both host defense and inflammatory response to *Aspergillus fumigatus*. *J Exp Med.* 1997;185(2):207-218. DOI: 10.1084/jem.185.2.207
44. Han W, Li H, Cai J, Gleaves LA, Polosukhin VV, Segal BH, et al. NADPH oxidase limits lipopolysaccharide-induced lung inflammation and injury in mice through reduction-oxidation regulation of NF- κ B activity. *J Immunol.* 2013;190(9):4786-4794. DOI: 10.4049/jimmunol.1201809
45. Bylund J, MacDonald KL, Brown KL, Mydel P, Collins VL, Hancock REW, et al. Enhanced inflammatory responses of chronic granulomatous disease leukocytes involve ROS-independent activation of NF- κ B. *Eur J Immunol.* 2007;37(4):1087-1096. DOI: 10.1002/eji.200636651
46. Gazendam RP, van de Geer A, van Hamme JL, Helgers L, Rohr J, Picard C, et al. Proinflammatory cytokine response toward fungi but not bacteria in chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):928-930. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.035
47. Henriët SS, van de Sande WW, Lee MJ, Simonetti E, Momany M, Verwij PE, et al. Decreased cell wall galactosaminogalactan in *aspergillus nidulans* mediates dysregulated inflammation in the chronic granulomatous disease host. *J Interferon Cytokine Res.* 2016;36(8):488-498. DOI: 10.1089/jir.2015.0095
48. Weisser M, Demel UM, Stein S, Touzot F, Santilli G, Sujer S, et al. Hyperinflammation in patients with chronic granulomatous disease leads to impairment of hematopoietic stem cell functions. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):219-228. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.028

49. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Res.* 2011;21(1):103-115. DOI: 10.1038/cr.2010.178
50. Deffert C, Carneseccchi S, Yuan H, Rougemont AL, et al. Hyperinflammation of chronic granulomatous disease is abolished by NOX2 reconstitution in macrophages and dendritic cells. *J Pathol.* 2012;228(3):341-350. DOI: 10.1002/path.4061
51. De Luca A, Smeekens SP, Casagrande A, Conway KL, Begun J, Begun J, et al. IL-1 receptor blockade restores autophagy and reduces inflammation in chronic granulomatous disease in mice and in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(9):3526-3531. DOI: 10.1073/pnas.1322831111
52. Meissner F, Seger RA, Moshous D, Fischer A, Reichenbach J, Zychlinsky A. Inflammasome activation in NADPH oxidase defective mononuclear phagocytes from patients with chronic granulomatous disease. *Blood.* 2010;116(9):1570-1573. DOI: 10.1182/blood-2010-01-264218
53. Zeng MY, Miralda I, Armstrong CL, Uriarte SM, Bagaitkar J. The roles of NADPH oxidase in modulating neutrophil effector responses. *Mol Oral Microbiol.* 2019(2);34:27-38. DOI: 10.1111/omi.12252
54. Brown JR, Goldblatt D, Buddle J, Morton L, Thrasher AJ. Diminished production of anti-inflammatory mediators during neutrophil apoptosis and macrophage phagocytosis in chronic granulomatous disease (CGD). *J Leukoc Biol.* 2003;73(5):591-599. DOI: 10.1189/jlb.1202599
55. Fernández-Boyanapalli R, Frasch SC, Riches DW, Vandivier RW, Henson PM, Bratton DL. PPAR γ activation normalizes resolution of acute sterile inflammation in murine chronic granulomatous disease. *Blood.* 2010;116(22):4512-4522. DOI: 10.1182/blood-2010-02-272005

The relevance and irrelevance of charts in clinical research

Pertinencia e impertinencia de los gráficos en la investigación clínica

Rodolfo Rivas-Ruiz,¹ Ivonne Roy-García,¹ Marcela Pérez-Rodríguez,¹ Ricardo Berea,¹ Jorge Moreno-Palacios,² Moisés Moreno-Noguez,³ Lino Palacios-Cruz,⁴ Kingston Rodolfo Ureña-Wong⁵

Abstract

Charts are a visual aid that is used in articles in order to highlight the results of an investigation. They allow illustrating the results with the purpose of making them clearer. Charts, just like statistical tests, are selected based on the objective of the study, the types of variable, and the statistical analyzes to be illustrated. Some of the most commonly used charts in clinical practice are frequency histograms, which illustrate qualitative variables or frequencies; also error charts, that are used for normally distributed quantitative variables; box plots or violin plots are used for distribution-free quantitative variables, and survival curves are for variables that include the person-time variable. The aforementioned charts can be used to illustrate the comparisons between maneuvers and outcome depending on the type of variable that is being analyzed. When two groups are compared and the dependent variable is dichotomous, forest plots are used; for multivariate models, the chart depends on the type of analysis. As for logistic regression and linear regression, tree diagrams are used; and scatter plots are used for linear regression. Survival plots are used for Cox proportional hazards. Although charts can be very useful, if they are misused, they can show differences where there are none, which leads to a misinterpretation of the studies. In this article, we will use examples to complement the topics that were previously addressed in the articles of this series.

Key words: Statistics; Charts; Methods

Este artículo debe citarse como: Rivas-Ruiz R, Roy-García IA, Pérez-Rodríguez M, Berea R, Moreno-Palacios J, Palacios-Cruz L, et al. Pertinencia e impertinencia de los gráficos en investigación clínica. *Rev Alerg Mex.* 2020;67(4):381-396

ORCID

Rodolfo Rivas-Ruiz, 0000-0002-5967-7222; Ivonne Analí Roy-García, 0000-0002-1859-3866; Marcela Pérez-Rodríguez, 0000-0003-3417-3201; Ricardo Berea-Baltierra, 0000-0001-7322-859X; Jorge Moreno-Palacios, 0000-0001-9994-4922; Moisés Moreno-Noguez, 0000-0002-8436-7015; Lino Palacios-Cruz, 0000-0001-9533-2996; Kingston Rodolfo Ureña-Wong, 0000-0003-2408-0714

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, División de Desarrollo de la Investigación, Ciudad de México, México

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

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar 52, Estado de México, México

⁴Instituto Nacional de Psiquiatría Dr. Ramón de la Fuente, Subdirección de Investigaciones Clínicas, Ciudad de México, México

⁵Asociación para Evitar la Ceguera en México, Ciudad de México, México

Correspondencia: Ivonne Roy-García. ivonne3316@gmail.com

Recibido: 2020-07-11

Aceptado: 2020-08-01

DOI: 10.29262/ram.v67i4.854



Resumen

Los gráficos constituyen una ayuda visual que usan los artículos para resaltar los resultados de una investigación. Estos permiten ilustrar los resultados con el fin de hacerlos más claros. Los gráficos, al igual que las pruebas estadísticas, se seleccionan a partir del objetivo del estudio, de los tipos de variable y de los análisis estadísticos que se desee ilustrar. Algunos de los gráficos más usados en la práctica clínica son los histogramas de frecuencia que ilustran las variables cualitativas o frecuencias, los gráficos de error se usan para variables cuantitativas con distribución normal, el gráfico de cajas o gráfico de violín para variables cuantitativas de libre distribución y las curvas de supervivencia para las variables que incluyen la variable tiempo/persona. Estos mismos gráficos pueden ser usados para ilustrar las comparaciones entre maniobras y desenlace dependiendo del tipo de variable que se analice. Cuando se comparan dos grupos y la variable dependiente es dicotómica se usan gráficos de bosque. Para los modelos multivariados los gráficos dependen del tipo de análisis, en el caso de la regresión logística se utilizan gráficos de árbol y para la regresión lineal, de dispersión; y para los riesgos proporcionales de Cox, gráficos de supervivencia. Si bien los gráficos son de gran utilidad, mal utilizados pueden mostrar diferencias donde no las hay, provocando una errónea interpretación de los estudios. En este artículo complementaremos con ejemplos los temas abordados con anterioridad en los artículos de esta misma serie.

Palabras clave: Estadística; Gráficos; Métodos

Abreviaturas y siglas

DE, desviación estándar

DN, distribución normal

EE, error estandarizado

FeNO, fracción espiratoria del óxido nítrico

HR, híbrido de riesgo

IC 95 %, intervalo de confianza de 95 %

IMC, índice de masa corporal

LD, distribución libre

P25, percentil 25

P75, percentil 75

RA, rinitis alérgica

RAR, reducción absoluta del riesgo

RIC, rango intercuartilar

RM, razón de momios

RNA, rinitis no alérgica

RR, riesgo relativo

“ Una imagen vale más que mil palabras ”

(DICHO POPULAR)

Antecedentes

Los gráficos en los artículos médicos son una pieza didáctica fundamental. Su uso se ha difundido prácticamente en todos los artículos. En muchas ocasiones, cuando se presentan estudios de investigación en sesiones clínicas, no se incluye todo el estudio y se prefiere mostrar un gráfico. Esto se debe a que un gráfico puede incluir una gran cantidad de información y esta, en general, es más fácil de leer y recordar.

Sin embargo, un gráfico no apropiado puede provocar o inducir una mala interpretación de los resultados. Peor aún, los gráficos pueden ser usados para persuadir a los profesionales de la salud hacia conclusiones incorrectas, casi siempre con fines comerciales. En este artículo abordaremos los principales tipos de gráficos que pueden ser utilizados para enriquecer el apartado de resultados. Mediante diferentes ejemplos de gráficos profundizaremos los temas abordados con anterioridad en los artículos de esta misma serie.

De la misma manera que ilustramos el uso adecuado e inadecuado de gráficos, en especial en los estudios de pruebas diagnósticas,¹ también mostraremos algunos errores que pudieran llevar a una mala interpretación o sugerir resultados que no es factible sustentar por el estudio.

Empezaremos por dar una breve guía para la elaboración adecuada de gráficos: un gráfico adecuado es aquel que se explica por sí mismo, gracias a las anotaciones de sus distintas partes: el título, ejes, pies de página, colores, escala, unidades de medición, abreviaturas (que deben ser aclaradas en la misma gráfica, aunque hubiesen sido referidas en el texto) y pruebas estadísticas empleadas.²

Es necesario que el título sea explícito, aun sin leer el resto del artículo. El eje de la X se debe reservar para la o las variables independientes, mientras que el eje de la Y se aconseja para la variable dependiente. En los ejes es importante aclarar las unidades de medición. El pie de página puede complementar la explicación de alguno de los apartados anteriores.

Los colores no deben ser contrastantes, así como tampoco deberían sugerir que un grupo es mejor que

otro. En la mayoría de las revistas se solicita o se prefiere que sean en blanco y negro o en colores neutros.

La escala de las unidades de medición debe ser equidistante, si esto no es posible, se debe de mencionar claramente el ajuste de la escala.

En general, al igual que cuando se decide utilizar una prueba estadística, la selección del gráfico adecuado depende de la escala de medición de las variables, así como del número de grupos de comparación.^{3,4} Por lo tanto, al igual que la prueba estadística, es necesario elegir correctamente el gráfico para evitar resaltar diferencias, asociaciones o efectos donde no los hay.

La selección del gráfico apropiado

Identificar la escala de medición de las variables por graficar

Como ya habíamos mencionado en otros artículos de esta misma serie, en medicina y para fines prácticos solo se consideran los tipos de variables siguientes:

- Las variables cuantitativas (identificadas con el símbolo #) se clasifican en dos dependiendo de

Cuadro 1. Pertinencia del gráfico según la variable y el tipo de análisis

Tipo de variable independiente (X)	Tipo de variable dependiente (Y)				
	Cuantitativa #DN	Cuantitativa #LD	Cualitativa +/-	Ordinal +/++/+++	Tiempo persona #/+
Univariado	Barras de error simples	Cajas y bigotes	Circular o barras	Circular o barras	Curvas de supervivencia
Bivariado #DN	Dispersión	Dispersión gráfico de líneas	Barras de error agrupadas	Barras de error agrupadas	No aplica
Bivariado #LD	Dispersión	Dispersión	Cajas y bigotes	Cajas y bigotes Gráfico de líneas	No aplica
Bivariado +/-	Barras de error agrupadas. Gráfico de bosque	Cajas y bigotes	Gráfico de bosque (RM, RR, RAR, con IC 95 %)	Gráfico de bosque (RM, RR, RAR, con IC 95 %)	Curvas de Supervivencia Gráfico de bosque (HR con IC 95 %)
Multivariado	Dispersión	Dispersión	Gráfico de bosque		Curvas de supervivencia

RM = razón de momios, RR = riesgo relativo, RAR = reducción absoluta del riesgo.

su tipo de distribución: en cuantitativas de distribución normal (#DN) y cuantitativas de libre distribución (#LD).

- Las cualitativas nominales casi siempre contienen dos dimensiones (presente/ausente) y serán identificadas con el símbolo +/-.
- Las cualitativas ordinales reflejan un orden jerárquico, por ejemplo: grado de ascitis (leve, moderada o grave). Estas las podemos identificar como +/+/++++.
- Variables de tiempo-persona. Estas variables se encuentran compuestas por una variable cuantitativa (tiempo al desarrollo del desenlace) y una variable cualitativa (desarrollo o no del desenlace de interés). Estas variables son utilizadas en los análisis de supervivencia, con el fin de expresar el tiempo al desarrollo del desenlace. Estas serán referidas con el ícono: #/+/-.

Identificar el análisis que se pretende ilustrar

- Análisis descriptivo (univariado).
- Comparación de dos o más grupos (análisis bivariado).
- Comparación de dos o más grupos donde se consideran o se ajusten los resultados por otras variables probablemente modificadoras de efecto (análisis multivariado).

Identificar el tipo de variable dependiente y de las independientes

Las variables dependientes o de resultado pueden ser #DN, #LD, +/- o #/+/-.

Una vez que se conocen los tipos de variables y el objetivo, la manera de selección de los gráficos se sintetiza en el cuadro 1.

Tipos de gráficos

1. Gráficos descriptivos (univariado)

1.1. Barras de error

Este gráfico se usa para ilustrar el resultado de las variables cuantitativas con distribución normal (#DN). La medida de tendencia central que se usa es el promedio y las medidas de dispersión pueden ser:

- Error estandarizado (EE).
- Desviación estándar (DE).
- Intervalo de confianza de 95 % (IC 95 %), véase figura 1.

En cada uno de los gráficos dependiendo de la medida de dispersión se muestran resultados distintos. Se usan los EE o el IC 95 % para mostrar la dispersión alrededor de la media y los gráficos que usan DE se ocupan para mostrar la dispersión de la población.

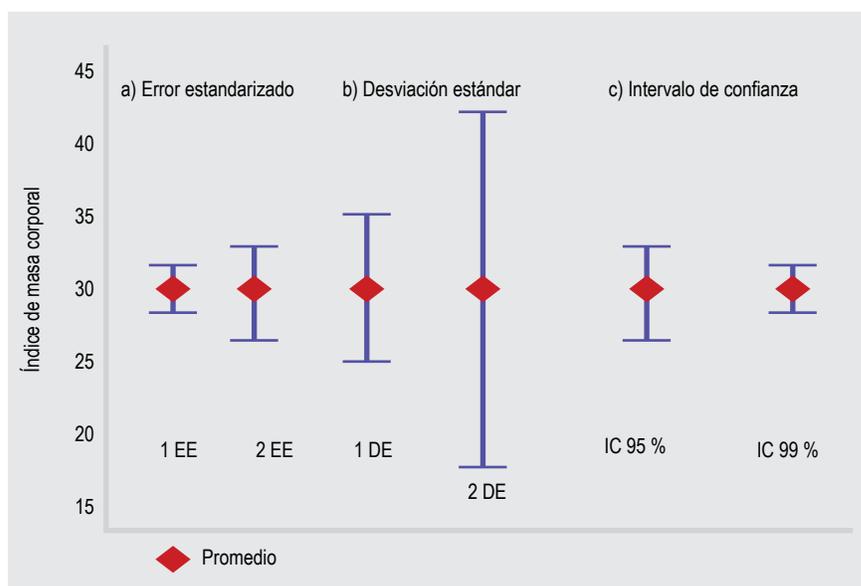


Figura 1. Ejemplo de gráfico de barras de error para variables cuantitativas con distribución normal. Promedio junto con su medida de dispersión: a) error estandarizado (EE), b) desviación estándar (DE), c) intervalo de confianza (IC).

1.2. Gráfico de cajas y bigotes

Este gráfico se usa para ilustrar a las variables cuantitativas con distribución libre #LD. La medida de tendencia central en este caso es la mediana y las medidas de dispersión es el intervalo o rango intercuartilar (RIC), determinado por los datos incluidos entre el percentil 25 (P25) y el percentil 75 (P75) y qué, por lo tanto, incluyen 50 % de los datos analizados. Otros elementos que deben ser incluidos aquí son los valores máximos y mínimos que marcan los extremos donde terminan los “bigotes” del gráfico (figura 2).

En la figura 2 es posible observar la variable edad, la cual muestra que la mediana de edad de los participantes corresponde a 42 años y se aprecian los percentiles 25 y 75, que también son llamados rango intercuartilar (RIC 25-75 %), de 28 y 56 años.

1.3. Gráfico de violín

Este tipo de gráfico permite visualizar la forma como se distribuyen los valores de una variable cuantitativa de distribución libre; es una combinación entre un diagrama de densidad girado y un diagrama de cajas y bigotes, colocados uno sobre el otro. Este gráfico es útil cuando la cantidad de datos por presentar es grande, lo cual dificulta mostrar observaciones individuales. Las gráficas de violín son una forma conveniente de representar los datos de una variable cuantitativa, ya que en ocasiones el gráfico de cajas no permite identificar algunas características de la dispersión de los valores.

En la figura 3 se muestra la distribución de la edad entre sujetos que presentaron neumonía y los que no; la escala (variable cuantitativa) se identifica en el eje de las Y y las categorías en el eje de las X. La sombra de color muestra el ancho de la densidad de los valores y las líneas sólidas los valores de la mediana, percentiles 25 y 75.

1.4. Gráfico circular, barras y barras agrupadas

Estos gráficos son usados para la representación de variables de tipo cualitativo (nominales, ordinales).

1.4.1. Gráfico de sectores o circular

El gráfico de sectores o circular se usa para resumir una sola variable, consiste en un círculo que se divide en fragmentos; se presentan tantos fragmentos como categorías tiene la variable, tales fragmentos representan la parte proporcional a la frecuencia relativa o absoluta de cada uno de los atributos de la variable.

Para este tipo de gráficas se recomienda que existan más de dos categorías y no incorporar porciones menores de 1 % o, en su caso, agruparlas con otras de similar proporción. Las variables pueden ordenarse de mayor a menor en sentido de las manecillas del reloj o en caso de variables ordinales por la jerarquía de estas variables.

En la figura 4 mostramos la frecuencia de sujetos hospitalizados por cada una de las instituciones de salud de asistencia en México.

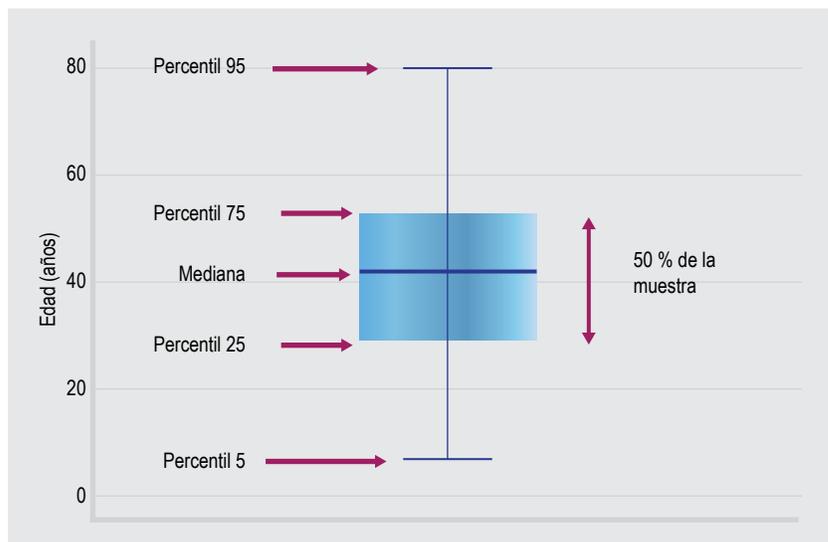


Figura 2. Gráfico de cajas y bigotes para variables cuantitativas de libre distribución.

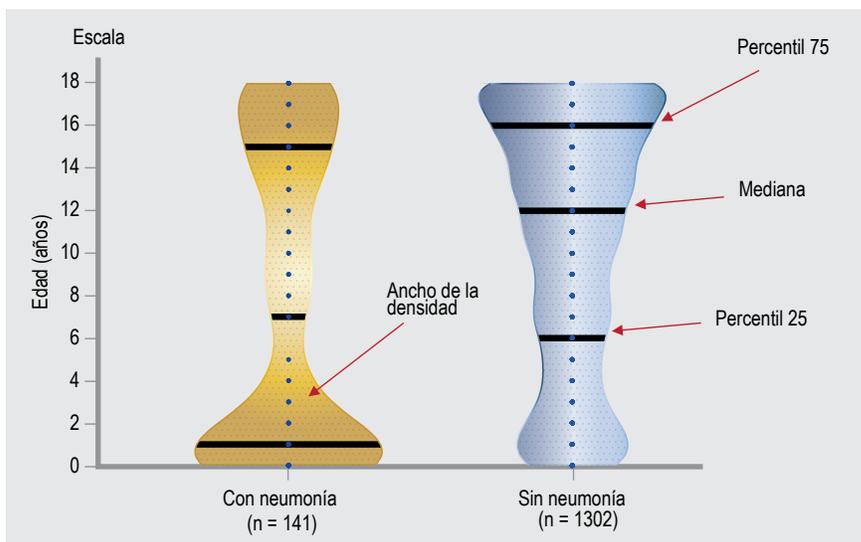


Figura 3. Gráfico de violín para variables cuantitativas de libre distribución.

1.4.2. Gráfico de barras simple o histograma de frecuencias

El gráfico de barras simple o histograma de frecuencias, de forma similar al gráfico circular, resume las frecuencias de una variable de tipo cualitativo, cada barra representa a cada una de las categorías de la variable, la longitud de cada barra es proporcional a la cantidad que representa, pueden ser valores absolutos (frecuencias) o relativos (porcentajes); el ancho de las barras es arbitrario y debe ser igual para cada una de las barras, estas pueden ser usadas de forma vertical u horizontal; de forma habitual, el eje de la Y representa a la frecuencia o porcentaje de la condición de interés y en el eje de la X se muestran las diferentes categorías; si estas son ordinales, tendremos que ordenarlas de mayor a menor jerarquía.

En la figura 5 mostramos la frecuencia de sujetos hospitalizados por cada una de las instituciones de salud de asistencia.

1.4.3. Gráfico de barras agrupadas

El gráfico de barras agrupadas se usa para mostrar las frecuencias en distintas categorías, contrastando entre dos o más grupos; en este caso se prefiere el reporte de valores relativos (porcentaje), en caso de usar valores absolutos. Los grupos en comparación deben incluir la misma cantidad de sujetos, el límite superior del eje Y para valores relativos debe ser de 100 % para no magnificar las diferencias entre los grupos; se usa un código de color para cada una

de las categorías de los grupos y debe ser igual entre ellos. En el ejemplo se muestra la frecuencia de muertes, comparada con la de los sujetos vivos hospitalizados por el tiempo de institución de asistencia (figura 6).

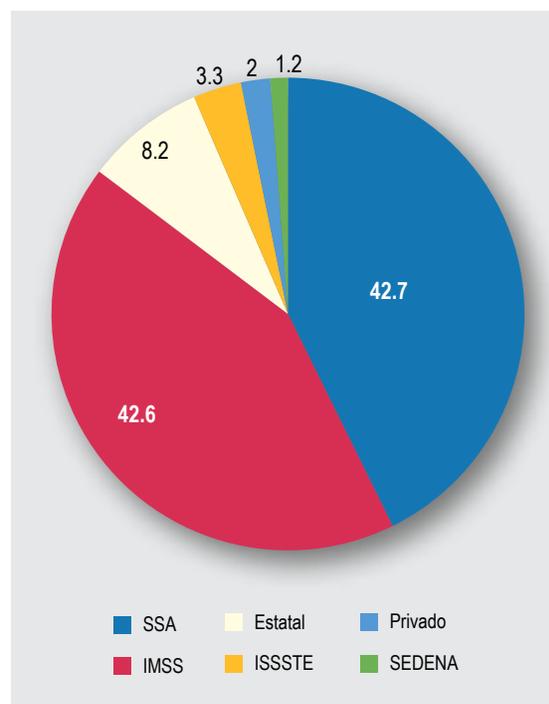


Figura 4. Gráfico circular para variables cualitativas.

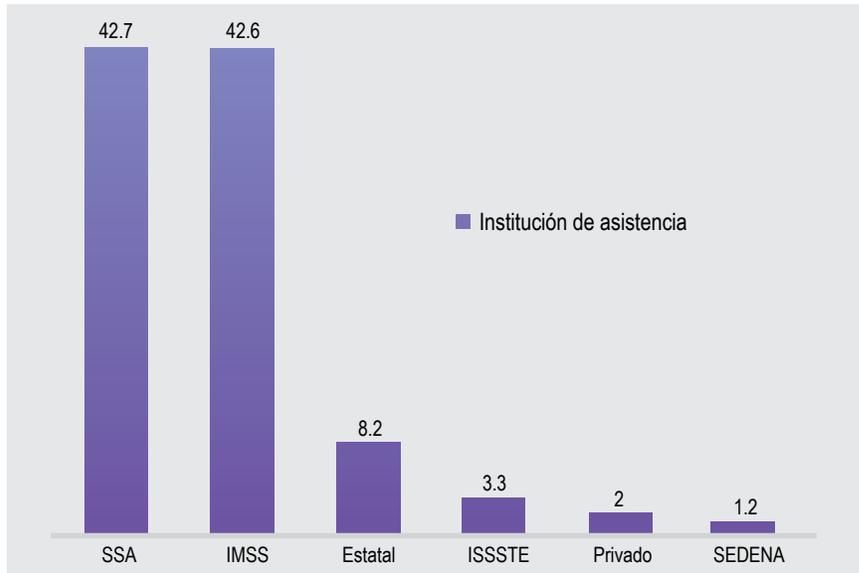


Figura 5. Ejemplo de histograma de frecuencias para comparar los porcentajes de un evento.

1.4.4. Gráfico de líneas o diagrama de líneas

El gráfico de líneas se usa, al igual que el gráfico de barras, para mostrar la frecuencia de una variable, con la diferencia que en el gráfico de líneas el valor se establece con un punto que representa el valor, absoluto o relativo, para cada categoría, estos se conectan en una línea consecutiva con la intención de mostrar la diferencia entre los distintos momentos

en el tiempo (gráficos de serie de tiempo); estos se usan con mayor frecuencia con variables ordinales. Su principal objetivo es mostrar diferencias en la frecuencia de los datos. En el eje de las X se presentan las categorías (por ejemplo, meses del año); en el eje de las Y se presenta la unidad de medición, relativa o absoluta. Cada uno de los puntos representa la frecuencia que corresponde a la categoría y estos puntos

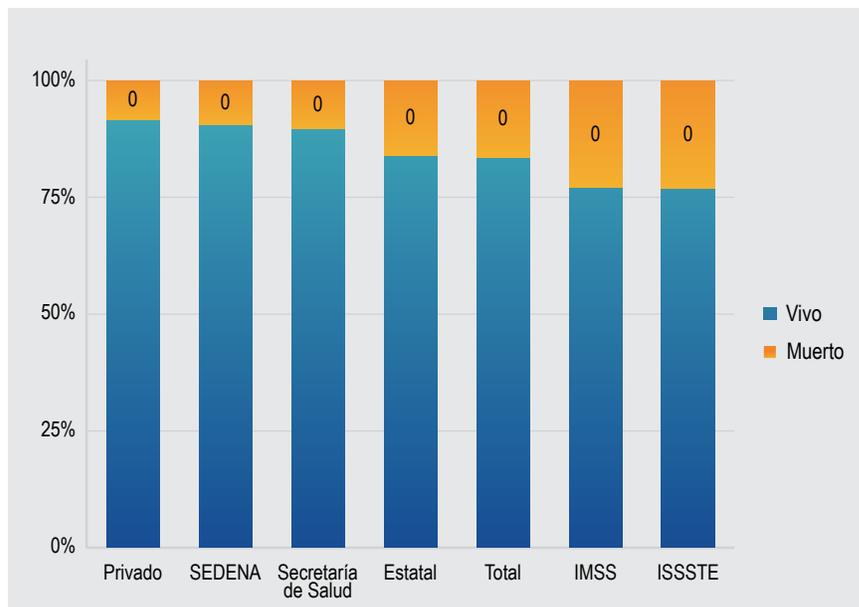


Figura 6. Ejemplo de gráfico de barras agrupadas para comparar los porcentajes de un evento en un mismo grupo.

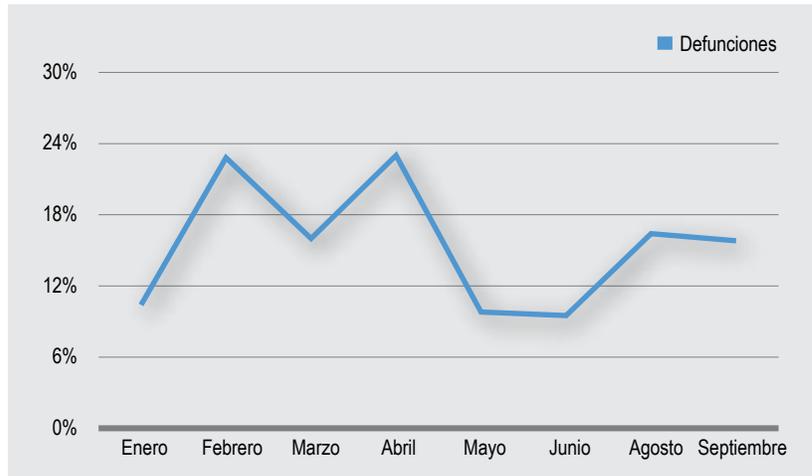


Figura 7. Ejemplo de un gráfico de líneas donde se muestra la prevalencia de las defunciones de forma mensual durante 9 meses.

están unidos por segmentos lineales consecutivos. Cuando se pretende comparar el comportamiento de las muertes por alguna enfermedad, a través del tiempo, se prefiere el gráfico de líneas (figura 7).

1.5. Gráficos de supervivencia

Los gráficos de tiempo-persona o de supervivencia son utilizados en estudios en donde la variable de principal es el tiempo en el desarrollo de un desenlace. Se usan cuando el investigador está interesado en estimar el tiempo, libre del desenlace, que aporta cada individuo al estudio.⁵ Como su nombre lo indica, se utiliza principalmente para analizar mortalidad, sin embargo, también puede ser usado para desenlaces de otro tipo, por ejemplo, tiempo para desarrollar sordera o cualquier variable dicotómica.

El gráfico que se debe utilizar en estas situaciones es el gráfico de supervivencia o curvas de Kaplan-Meier.⁶ Este gráfico se considera un híbrido, ya que se combinan las variables cualitativas (mortalidad, sordera, tiempo a alergia) con la variable tiempo en el eje de las X.

Para utilizar pertinentemente estos gráficos se deben cumplir los siguientes requisitos (también llamados supuestos):

- Los gráficos deben iniciar en 100 %, es decir, el total de los pacientes no tiene el desenlace.
- Se debe conocer por lo menos 50 % del destino de los pacientes, es decir, se pueden tener valores censurados. Un dato censurado puede ser tanto un paciente que se perdió en el seguimiento

o un paciente que no ha regresado a su visita, pero aún continúa activo. Por esta razón se requiere que por lo menos la mitad de la población haya sido evaluada y se conozca su desenlace. Por ello se prefiere reportar la mediana de supervivencia sobre la media de supervivencia, la cual podría tener sesgo de detección por no tener un seguimiento completo.^{7,8}

- La variable tiempo debe iniciar en el mismo punto en todos los pacientes. Pudiendo tener distribución normal o libre distribución.

En la figura 8 aparece 100 % en el eje de las Y, en este ejemplo aparecen los datos censurados, que son los sujetos que no desarrollaron el evento (muerte o curación, etcétera), pero que cuando fueron vistos por el investigador se encontraban vivos. Cada línea hacia abajo significa que uno o varios pacientes (en porcentaje) llegaron al evento. La línea que atraviesa 0.5 (o 50 %), representa el tiempo en el cual 50 % de los pacientes llegó al evento. En este ejemplo, 50 % de los pacientes del grupo 1 en estudio murió a los 130 meses. Este gráfico permite, además, comparar grupos, como lo muestra la figura 8.

2. Gráficos que muestran relación de dos variables (análisis bivariado)

2.1. Diagrama de correlación-dispersión

Para evaluar visualmente la relación espacial entre dos variables se requiere que ambas sean cuantitativas o, al menos, una ordinal. La variable dependiente

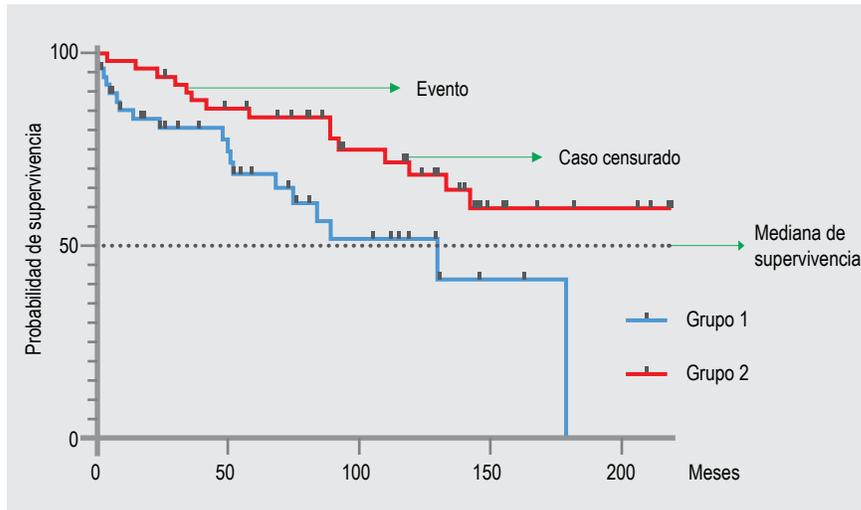


Figura 8. Gráfico de supervivencia donde se ilustran los eventos, los datos censurados y la mediana de supervivencia.

se coloca en el eje de las Y. La correlación es un paso previo a la realización de una regresión lineal.

La manera gráfica de representar una correlación es mediante los diagramas de dispersión. Recordamos que los supuestos de estas pruebas fueron explicados previamente.⁹ Para ejemplificar una correlación retomaremos el estudio de González-Díaz *et al.*¹⁰ El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre niveles séricos de vitamina D, volumen espiratorio forzado en el primer segun-

do (VEF1), control de asma, estado nutricional y calidad de vida. Al observar la figura 9 podemos apreciar un coeficiente de correlación de Pearson de 0.028 ($p = 0.248$). El signo positivo de esta correlación implica que VEF1 aumenta a mayor concentración de vitamina D; sin embargo, dado que esta correlación no es estadísticamente significativa, no hay relación entre una y otra variable. El modelo multivariado de este gráfico lo veremos más adelante.

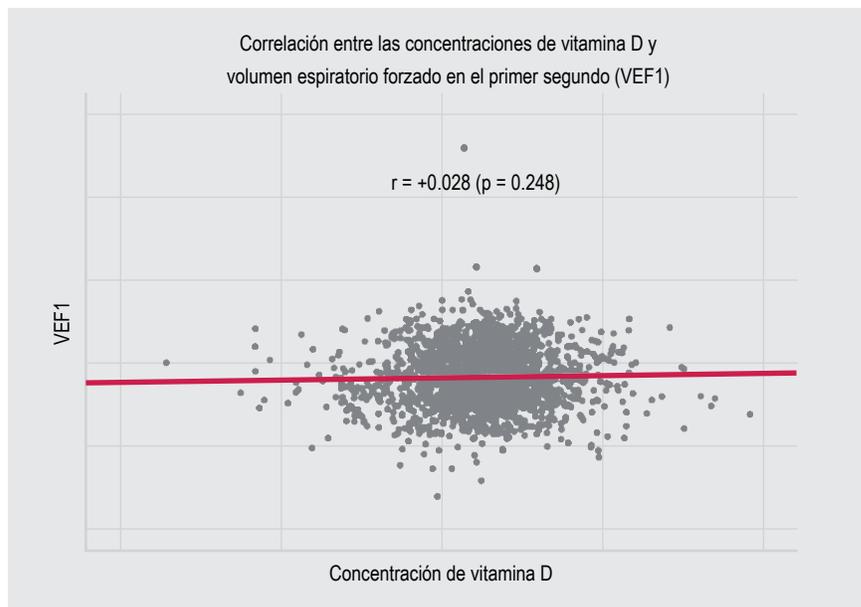


Figura 9. Gráfico de dispersión donde se ejemplifica la falta de correlación entre dos variables cuantitativas con distribución normal.

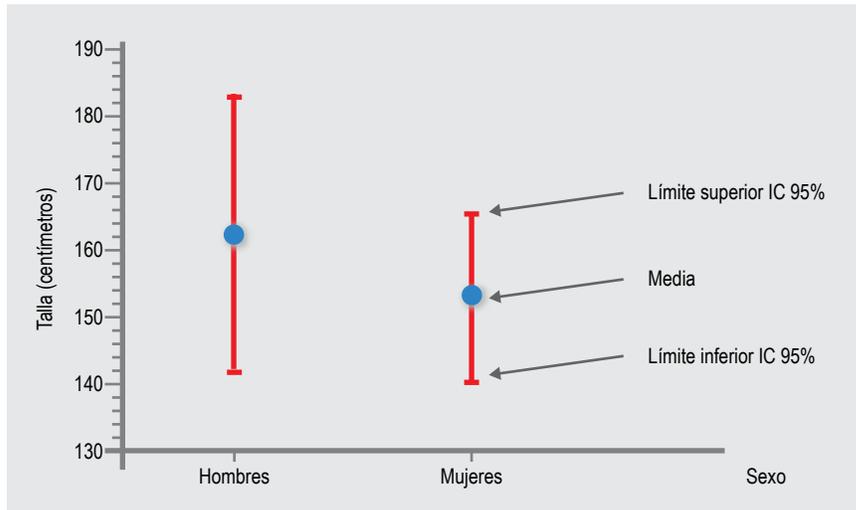


Figura 10. Ejemplo de gráfico de barras de error para variables cuantitativas con distribución normal con comparación de dos o más variables cuantitativas con distribución normal. IC 95 % = intervalo de Confianza de 95 %.

2.2. Comparación de dos variables cuantitativas de distribución normal agrupadas: barras de error

El gráfico de barras de error nos permite comparar visualmente dos variables cuantitativas con distribución normal (DN). Como vimos previamente, se utiliza el promedio y medidas de dispersión como la desviación estándar, el EE o el IC 95 %. Si bien, cualquiera de estas tres medidas de dispersión puede ser útil, se prefieren los gráficos con IC 95 % ya que tienen implícito el valor de p (Z de alfa de 1.96). En la figura 10 ejemplificamos los gráficos de una diferencia de medias, la cual no fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$). El uso de gráficos con IC 95 % permite observar que los intervalos se tocan entre los grupos de hombres y mujeres, por lo que no hay diferencias entre los grupos o que las diferencias se deben al azar.

2.3. Comparación de dos variables cuantitativas de libre distribución agrupadas: gráficos de caja y bigote

Como se mencionó, cuando queremos comparar visualmente dos o tres grupos en los cuales la variable dependiente es cuantitativa de distribución libre (#LD), se utilizan los gráficos de caja y bigotes.¹¹ Estos gráficos también permiten comparar dos, tres o más medianas, respectivamente, ya sea que provengan de una variable ordinal o de una variable cuantitativa con libre distribución. En estos gráficos, el lector tiene que centrar su atención en la mediana de ambos grupos buscando las diferencias (figura 11). En el ejemplo encontramos que los pacientes con

rinitis alérgica (RA) tienen menos fracción espiratoria de óxido nítrico que los pacientes con rinitis no alérgica (RNA). Para evaluar si las diferencias son estadísticamente significativas se requiere agregar el valor de p , el cual debe ser obtenido con la prueba de U de Mann-Whitney. En este caso se encontró un valor de $p < 0.05$, por lo cual se concluye que existen diferencias entre los grupos.

2.4. Comparación de dos variables cualitativas en dos grupos

El gráfico de bosque (por su nombre en inglés, *forest plot*) es un gráfico utilizado para mostrar estimaciones de estudio individuales, la estimación agrupada y el intervalo de confianza de manera sencilla para representar los resultados de la comparación de dos variables cualitativas (+/-). Si bien estos gráficos se usan en estudios como los metaanálisis, actualmente también son usados para ilustrar una razón de momios (*odds ratio* en inglés), riesgo relativo (RR) o híbrido de riesgo (HR) o una diferencia de medias, en diseños de cohortes o estudios transversales.¹² Para conocer la anatomía del gráfico de bosque y sus detalles sugerimos al lector consultar el artículo de metaanálisis de esta misma serie.¹²

En este gráfico (figura 12) se presenta el análisis de riesgo a la presencia de neumonía en la población pediátrica con diagnóstico de COVID 19; el análisis se expresa en el riesgo para cada una de las variables en el eje de las Y (edad < 1 años, edad de uno a tres años, inmunosupresión, obesidad o diabetes),

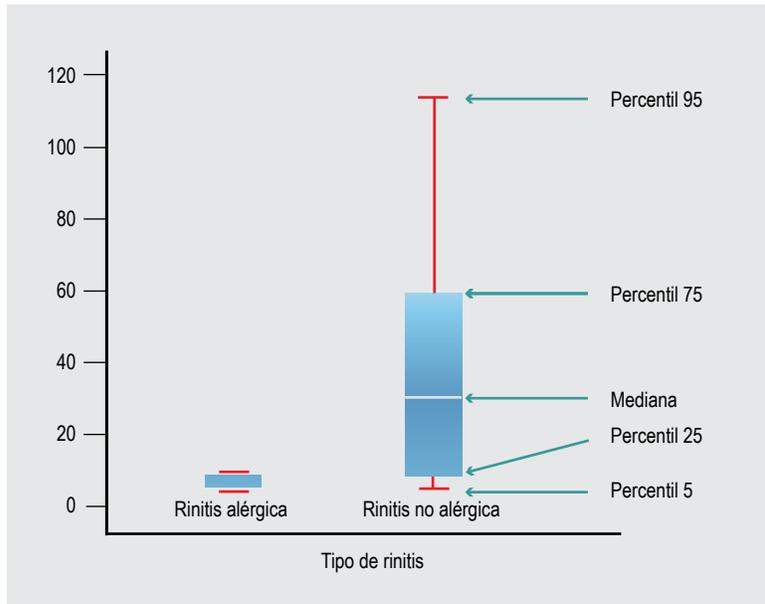


Figura 11. Ejemplo de un gráfico de Cajas donde se comparan dos tipos de rinitis versus la fracción espiratoria del óxido nítrico (FeNO ppb) para variables cuantitativas de libre distribución.

por separado, los valores superiores a 1 representan el incremento en el riesgo para la presencia de neumonía en población pediátrica, mientras que los valores inferiores a 1 representan disminución en el riesgo para la presencia de neumonía en población pediátrica. Si las líneas que representan el intervalo de confianza a 95 % cruzan la línea de efecto nulo (valor de 1), esa variable carece de relevancia clínico puesto que puede ser un factor que incremente el riesgo o proteja para la presencia del desenlace en este caso neumonía.

3. Gráficos que muestran comparaciones y efectos múltiples (análisis multivariado)

3.1. Gráficos para modelos de variables múltiples con desenlace cuantitativo

Como se mencionó en la comparación de dos variables cuantitativas en el punto 2.1, el gráfico ideal para ilustrar este punto es el de dispersión. Cuando se pretende contrastar más variables se usa el modelo de regresión lineal y se ilustra con el mismo gráfico de dispersión.

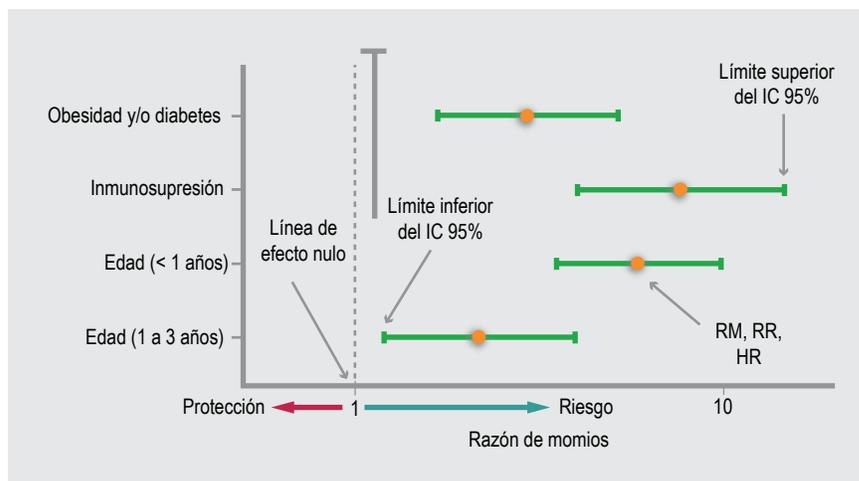


Figura 12. Ejemplo de gráfico de árbol bivariado. Riesgo asociado con neumonía en población pediátrica con COVID 19. Análisis bivariado

Siguiendo el ejemplo anterior, si los autores hubieran determinado los factores predictores de VEF1 considerando distintas variables como edad, sexo, talla y vitamina D, habrían requerido realizar un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar el efecto de las distintas variables predictoras, ya que mediante una correlación solo hubiera sido posible considerar la relación de dos variables a la vez. El gráfico de dispersión también puede ser usado para ilustrar los modelos de regresión lineal múltiple. A diferencia de una correlación, en este, el eje de las X corresponde a la suma de las diferentes variables independientes incluidas en el modelo, como observamos en la figura 13.

En esta figura es posible observar el coeficiente de determinación, $R^2 = 0.32$, dicho valor implica que el conjunto de las variables (vitamina D, edad, sexo y talla) explican 32 % de la varianza de VEF1. En el eje de las Y se observa la variable dependiente (VEF1) y en el eje de las X es posible observar el valor predicho de la regresión, que corresponde a la suma de las variables independientes (vitamina D, edad, sexo y talla).

3.2. Gráficos para modelos de variables múltiples con desenlace cualitativo

Las ilustraciones preferidas para los modelos de regresión logística múltiple, donde el desenlace siempre es cualitativo, son los gráficos de bosque. En estos, en lugar de incluir los valores de los pacientes,

se agregan los valores de beta y el error estandarizado de los valores de beta obtenidos en el análisis de regresión.

3.3. Gráficos para modelos de variables múltiples con desenlace híbrido “tiempo-persona”

Para graficar el resultado de los riesgos proporcionales de Cox se utilizan los gráficos de supervivencia.¹³ La diferencia con el modelo de Kaplan-Meier es que en los gráficos de los modelos multivariados de los análisis de supervivencia no contienen el valor de los datos censurados.

Otra forma de graficar los resultados de los análisis de supervivencia ajustados por otras variables es graficar el HR obtenido en estos modelos de Cox usando el gráfico de bosque.

En la figura 14 es posible observar un gráfico de riesgos proporcionales de Cox; en el eje de las Y es posible observar la probabilidad de supervivencia y el eje de las X corresponde al tiempo. A la semana 50, la posibilidad de supervivencia fue de 80 %.

Impertinencia del gráfico

De acuerdo con la Real Academia Española, impertinente se define como “que no viene al caso o que molesta de palabra o de obra”, por lo tanto, la impertinencia del gráfico sería el uso de un tipo de gráfico que no corresponde a la escala de medición de la variable que se está analizando. También la impertinencia del gráfico se presenta cuando hay

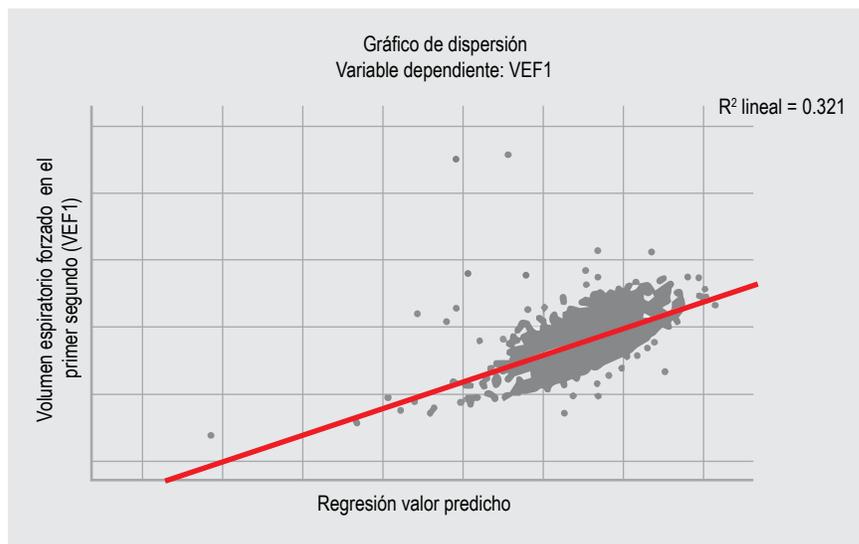


Figura 13. Gráfico de dispersión donde se ilustra una regresión lineal múltiple. En el eje de las Y se muestra la variable dependiente (VEF1) y en las X se muestra el modelo ajustado de vitamina D, edad, sexo y talla.

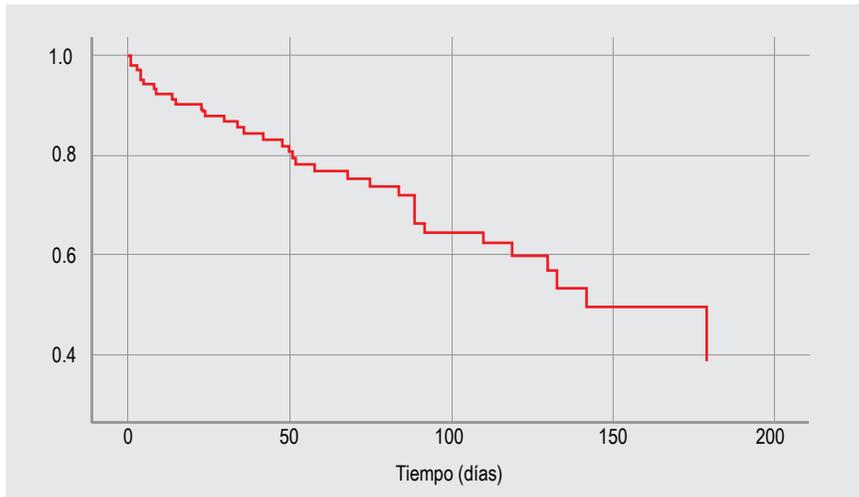


Figura 14. Gráfico de riesgos proporcionales de Cox, a diferencia del gráfico de Kaplan-Meier este gráfico no contiene los datos censurados.

una transgresión ética por el uso intencionado, o no, de técnicas que tienen el potencial de alterar la comprensión del lector acerca de la información que se expone.^{14,15} Las razones por las cuales se cometen estas transgresiones son variadas, desde el deseo de engañar a la audiencia, falta de experiencia en la creación de visualizaciones gráficas de datos, hasta la falta de familiaridad con herramientas estadísticas.¹⁶ Algunas técnicas usadas comúnmente y que provocan un entendimiento equivocado por parte

del lector son la manipulación de escalas y de ejes, la no representación de la dispersión de los datos, la presentación incompleta de datos y el uso de gráficos en tercera dimensión o con perspectiva

Manipulación de escalas o ejes

La impresión que tiene el lector de un gráfico va a variar dependiendo de la escala que se utilice en el eje de la variable dependiente y de la independiente. Las figuras 15A y 15B representan el promedio final

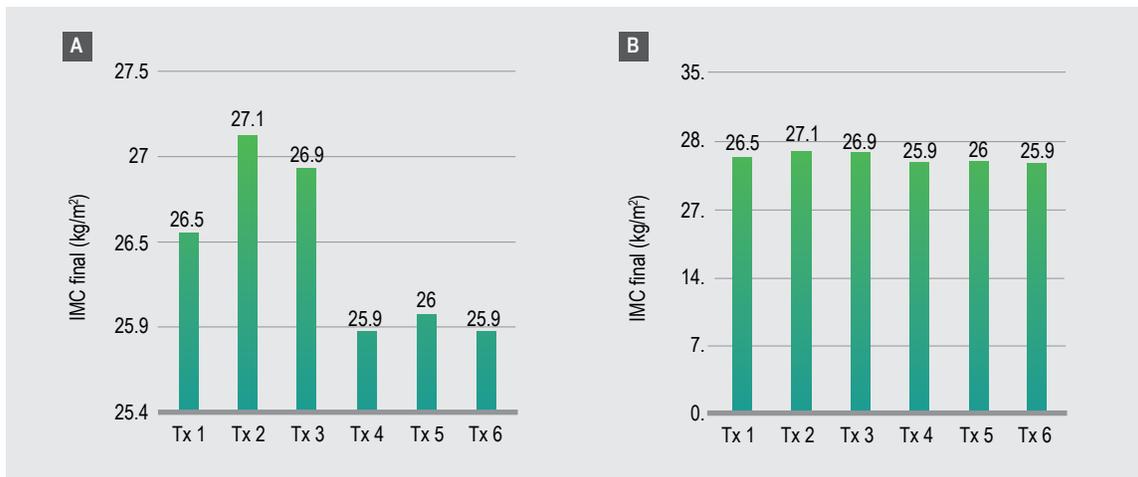


Figura 15. Ejemplo de la manipulación de escalas o ejes. Representa los valores para la media del IMC final de los participantes en distintas escalas para el eje de las Y. A) Media del IMC final de los participantes. B) Media del IMC final de los participantes.

del índice de masa corporal (IMC) de seis grupos que recibieron distintos tratamientos para promover disminución de peso.¹⁷ La primera impresión que el lector tiene en el gráfico A es que los grupos 4, 5 y 6 finalizaron el estudio con valores de IMC significativamente inferiores a los de los grupos 2 y 3. Cuando observamos la figura B esta diferencia tan pronunciada no puede ser identificada dado que el eje de la variable dependiente (Y) no está manipulada al iniciar en 0 en lugar de 24.5 como en la figura A. Adicionalmente, los gráficos de barras, también llamados histogramas de frecuencia, son inadecuados para representar variables continuas; estos gráficos son más adecuados para representar variables categóricas.

Omisión de los datos de dispersión

Reportar la media o la mediana de una variable no da un panorama completo de los datos, dado que muchas distribuciones de datos pueden llevar a una misma media o mediana; es indispensable proporcionar la representación completa de los datos. Las conclusiones a las que llegará el lector serán muy distintas si solo se proporciona la medida de resumen (media o mediana), a diferencia de cuando además se presenta su correspondiente medida de dispersión

(desviación estándar, rango intercuartilar). A manera de ejemplo, se presentan las figuras 16A y 16B; en la figura 16A se muestran incorrectamente los datos en un histograma de frecuencias sin la dispersión de los datos; en contraste, la figura 16B es un gráfico de caja y bigotes, el cual representa de mejor manera los valores obtenidos del IMC.

Las conclusiones a las que llegaría el lector al observar una u otra gráfica serán distintas por el hecho de presentar o no las medidas de dispersión. Por ejemplo, en la figura 16A se observa que los grupos 1 y 6 tienen los mejores resultados seguido de los tratamientos 2 y 5, después el 3 y en último lugar el 4; aunque las diferencias entre los grupos no son muy marcadas. Cuando se agrega la dispersión de los datos al gráfico, la manera en la que se interpretan los resultados es diferente: por ejemplo, se logra identificar que al grupo 4 le va mucho peor de lo que parece en el gráfico 16A ya que hubo participantes que terminaron el estudio con un IMC cercano al 40; o los grupos 1 y 6, que en el gráfico 16A parecen iguales, se ven distintos cuando se incorpora la desviación estándar, ya que en el grupo 1 hubo sujetos con IMC por debajo de 20, a diferencia del grupo 6 en el cual no se observaron datos de IMC tan exitosos.

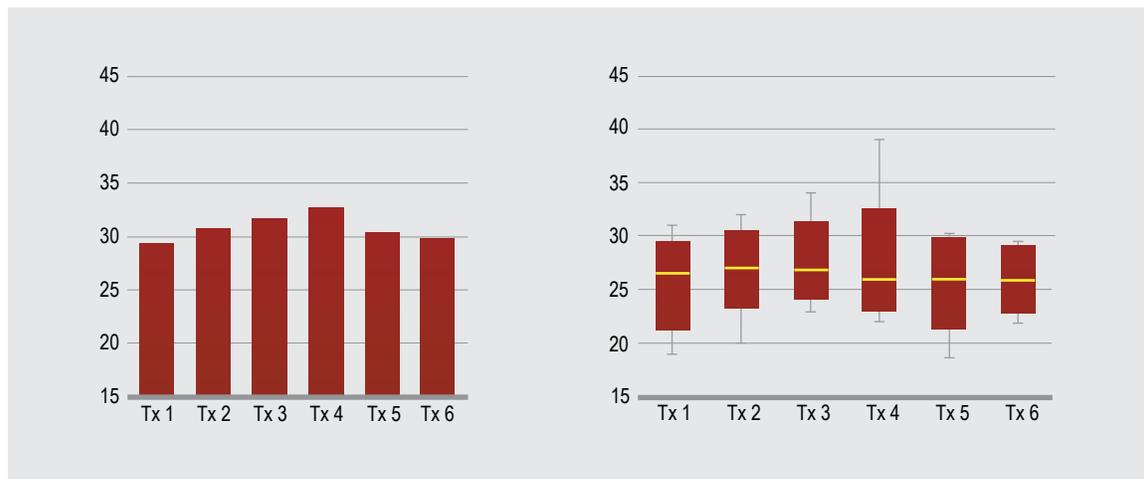


Figura 16. Ejemplo de la omisión de los datos de dispersión. A) Histograma de frecuencia del IMC final de los participantes. Se presenta la medida de resumen (media) del IMC final de los participantes para cada uno de los grupos de tratamiento, el cual se representa con la parte alta de cada una de las barras del histograma de frecuencia. B) Diagrama de cajas y bigotes del IMC final de los participantes. Presenta la mediana del IMC final de los participantes para cada uno de los grupos de tratamiento, así como el valor mínimo, percentil 25, percentil 75 y valor máximo para cada uno de los grupos de tratamiento.

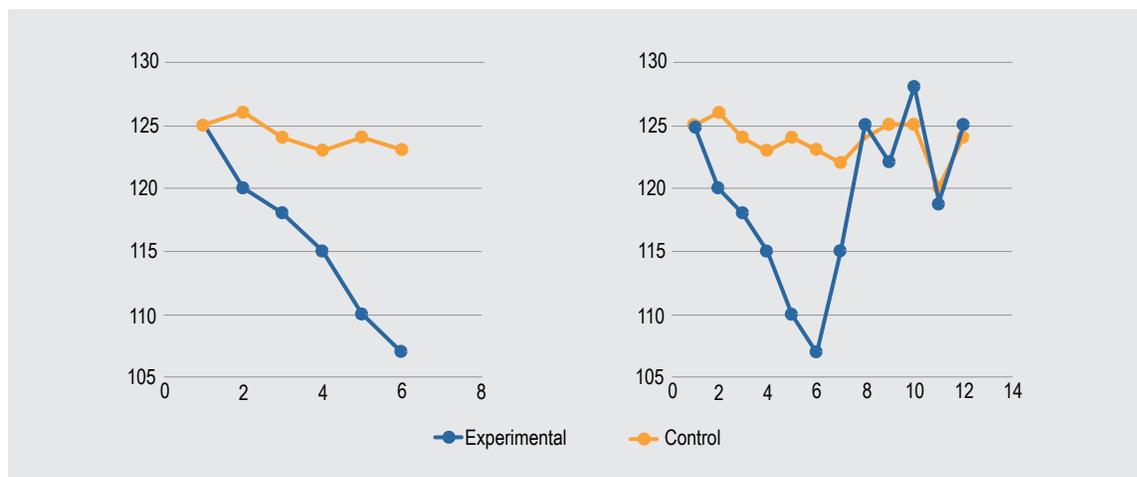


Figura 17. A) Se representan las cifras de glucosa de ayuno durante el seguimiento de seis meses, mostrando la diferencia (menores cifras) entre los grupos experimental y control durante los primeros seis meses. B) Se observa que después de los primeros seis meses entre el mes 7 y 12 los valores de glucosa son similares en ambos grupos (experimental y control). En caso de presentar solo la gráfica A se consideraría un fraude, puesto que en el seguimiento los valores de ambos grupos durante el tiempo completo de seguimiento (12 meses) no mostraron diferencias entre los grupos.

Omisión de datos

En los estudios de seguimiento donde se comparan dos o más grupos, es posible que al inicio de las intervenciones haya grandes diferencias entre los grupos, pero con el paso del tiempo las diferencias vayan siendo menos relevantes hasta perder significación clínica o estadística. Cuando en un gráfico se muestra solamente el periodo del seguimiento en el que se observan diferencias significativas entre los grupos, y se deja fuera del gráfico la parte del seguimiento donde se pierde la significación de las diferencias entre los grupos (como se observa en las figuras 17A y 17B), se estará haciendo fraude al solo representar la parte del seguimiento que le conviene mostrar al investigador

Conclusión

La selección del tipo de gráfico es tan importante como la elección de la prueba estadística. Conocer el tipo de variable, el número de grupos, así como el objetivo permitirá seleccionar de modo adecuado el gráfico pertinente. En un artículo, los gráficos son fundamentales para ilustrar y enriquecer los resultados de un trabajo de investigación. Los gráficos son susceptibles de ser manipulados consciente o inconscientemente, por lo que es responsabilidad de los lectores su correcta interpretación.

Agradecimientos

Al doctor Miguel Ángel Villasís Keever, por sus aportaciones que permitieron mejorar este escrito.

Referencias

1. Rendón-Macías ME, Valenzuela M, Villasís-Keever MÁ. Sesgos en los estudios de pruebas de diagnóstico: implicación en la estimación de la sensibilidad y especificidad. *Rev Alerg Mex.* 2020;67(2):165-173. DOI: 10.29262/ram.v67i2.771
2. Rendón-Macías ME, Villasís-Keever MÁ, Miranda-Navales MG. Estadística descriptiva. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(4):397-407. DOI: 10.29262/ram.v63i4.230
3. Flores-Ruiz E, Miranda-Navales MG, Villasís-Keever MÁ. El protocolo de investigación VI: cómo elegir la prueba estadística adecuada. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(3):364-370. DOI: 10.29262/ram.v64i3.304

4. Flores-Ruiz E, Mirando-Novales MG, Villasís-Keever MÁ. El protocolo de investigación VI: cómo elegir la prueba estadística adecuada. *Estadística inferencial. Rev Alerg Mex.* 2017;64(3):364-370. DOI: 10.29262/ram.v64i3.304
5. Talavera JO, Rivas-Ruiz R. Investigación clínica IV. Pertinencia de la prueba estadística. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011;49(4):401-405.
6. Peacock JL, Peacock PJ. *Oxford Handbook of Medical Statistics*. Primera edición. Reino Unido: Oxford University Press; 2011
7. Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, Palacios L, Talavera JO. Investigación clínica XXI. Del juicio clínico al análisis de supervivencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52(3):308-315. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2014/im143o.pdf>
8. Talavera JO, Roy-García I, Palacios-Cruz L, Rivas-Ruiz R, Hoyo I, Pérez-Rodríguez M. De vuelta a la clínica. Métodos I. Diseños de investigación. Mayor calidad de información, mayor certeza a la respuesta. *Gac Med Mex.* 2019;155(4):399-405. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2019/gm194k.pdf>
9. Roy-García I, Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L. Correlación: no toda correlación implica causalidad. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(3):354-360. DOI: 10.29262/ram.v66i3.651. PMID: 31606019
10. González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Villarreal-Pérez JZ, Sánchez-Guerra D, Monge-Ortega OP. Evaluation of vitamin D serum levels in asthmatic adults and their relationship with asthma control. *Ver Alerg Mex.* 2018;65(4):362-371. DOI: 10.29262/ram.v65i4.386
11. Rivas-Ruiz R, Moreno-Palacios J, Talavera JO. Investigación clínica XVI. Diferencias de medianas con la U de Mann-Whitney. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(4):414-419. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4577/457745490011.pdf>
12. Villasís-Keever MÁ, Rendón-Macías ME, García H, Miranda-Novales MG, Escamilla-Núñez A. Systematic review and meta-analysis as a support tools for research and clinical practice. *Rev Alerg Mex.* 2020;67(1):62-72. DOI: 10.29262/ram.v67i1.733. PMID: 32447868
13. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Statist Soc B.* 1972;34(2):187-220. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/2985181>
14. Monmonier MS. *How to lie with maps*. EE. UU.: University of Chicago Press; 1991.
15. Tufte ER. *The visual display of quantitative information*. EE. UU.: GraphicsPress; 1983.
16. Pandey AV, Rall K, Satterthwaite ML, Nov O, Bertini E. How deceptive are deceptive visualizations? An empirical analysis of common distortion techniques. En: *Proceedings of the 33rd Annual ACM Conference on Human Factors in Computing Systems*. EE. UU.: Association for Computing Machinery; 2015.
17. Ferreira-Hermosillo A, Roy-García I, Rivas-Ruiz R, Palacios-Butchard JJ, Mercado M, Talavera JO. Height and weight progression patterns in Mexican children aged between 6 and 12 years and differences with Ramos-Galván growth charts 40 years later. *Gac Med Mex.* 2020;156(2):117-123. DOI: 10.24875/GMM.M20000349

The epidemiology of asthma in adults. An insight

Epidemiología del asma en adultos. Una visión introspectiva

Claudio Alberto Salvador Parisi,¹ Sergio Zunino,² Marcos Las Heras,² Laura Orazi,² Lucrecia Bustamante,¹ Estefania Juskiewicz,¹ Graciela Svetliza,² Carla Ritchie,¹ Carolina Antonietti¹

Abstract

Background: Asthma is a chronic disease with a great impact on public health and on the patients' quality of life. In Latin America, there are scarce epidemiological studies.

Objective: To describe the prevalence of asthma and the clinical-demographic characteristics in an adult population from a private health system in the City of Buenos Aires.

Methods: A cross-sectional study of adults who were enrolled in the medical program of a private health system in Buenos Aires between January 1st, 2017, and January 1st, 2018. All the patients that were included in the study had been diagnosed with asthma.

Results: The prevalence of asthma in the adult patients of a prepaid health system in the City of Buenos Aires was of 6 % (n = 66, IC 95 % = 5-7), and the prevalence of severe asthma among the same group was of 5 % (n = 3, IC 95 % = 1-13). Most patients had intermittent and mild asthma.

Conclusion: This study provides new data about the epidemiology of asthma in the region.

Key words: Prevalence; Latin America; Severe asthma; Medical diagnosis

Este artículo debe citarse como: Parisi CAS, Zunino S, Las Heras M, Orazi L, Bustamante L, Juskiewicz E, et al. Epidemiología del asma en adultos. Una visión introspectiva. Rev Alerg Mex. 2020;67(4):397-400

ORCID

Claudio Alberto Salvador Parisi, 0000-0002-6936-5599; Sergio Zunino, 0000-0002-7595-5587;
Marcos Las Heras, 0000-0001-9936-0695; Laura Orazi, 0000-0002-0821-4703;
Lucrecia Bustamante, 0000-0002-1272-6808; Estefania Juskiewicz, 0000-0003-1467-5044;
Graciela Svetliza, 0000-0001-8817-5240; Carla Ritchie, 0000-0003-0538-8449;
Carolina Antonietti, 0000-0001-9325-420X

¹Hospital Italiano de Buenos Aires, Sección de Alergia, Buenos Aires, Argentina

²Hospital Italiano de Buenos Aires, Sección de Neumonología de Adultos, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Claudio Parisi.
claudio.parisi@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 2020-09-30
Aceptado: 2020-10-03
DOI: 10.29262/ram.v67i4.816



Resumen

Antecedentes: El asma es una enfermedad crónica de gran impacto en la salud pública y en la calidad de vida de los pacientes. En Latinoamérica existen escasos estudios epidemiológicos

Objetivo: Describir la prevalencia del asma y las características clínico-demográficas en una población adulta de un sistema de salud privado de la ciudad de Buenos Aires.

Métodos: Estudio de corte transversal de adultos afiliados al programa médico de un sistema de salud privado de Buenos Aires, entre el 1 de enero de 2017 y 1 de enero de 2018, con diagnóstico médico de asma.

Resultados: La prevalencia de asma en pacientes adultos de un sistema de salud prepago en la ciudad de Buenos Aires fue de 6 % (n = 66, IC 95 % = 5-7) y de asma grave de 5 % (n = 3 IC 95 % = 1-13) La mayoría de los pacientes presentaron asma intermitente y leve.

Conclusión: El estudio aporta nuevos datos sobre la epidemiología del asma en la región.

Palabras clave: Prevalencia; América Latina; Asma grave; Diagnóstico médico

Antecedentes

El asma es una enfermedad crónica de gran impacto en la salud pública y en la calidad de vida. La Organización Mundial de la Salud estima que en todo el mundo se superan ya los 334 millones de personas afectadas.¹ Los países en desarrollo aportan 80 % de las muertes en el mundo y en ellos la prevalencia del asma está aumentando rápidamente en los últimos años.² En Latinoamérica existen escasos estudios epidemiológicos.^{3,4}

El objetivo de este documento fue describir la prevalencia del asma y las características clínico-demográficas en pacientes adultos afiliados a un sistema de salud privado de la ciudad de Buenos Aires.

Métodos

Se realizó un estudio de corte transversal de pacientes adultos afiliados al programa médico del Hospital Italiano de Buenos Aires, entre el 1 de enero de 2017 y 1 de enero de 2018. Toda la atención médica de los afiliados está registrada en forma centralizada en la historia clínica electrónica.

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 17 años, con seguimiento de al menos seis meses. El criterio de exclusión fue presentar historia clínica incompleta.

El diagnóstico de asma se basó en la búsqueda a través de la historia clínica electrónica de síntomas como sibilancias, opresión torácica, tos o falta de aire junto con una limitación variable del flujo de aire espiratorio y el consumo de fármacos asocia-

dos a la enfermedad. Se consideró asma grave a la condición dada por la presencia de necesidad de internación o ajuste de la dosis de corticoides orales o endovenosos, a pesar de permanecer bajo tratamiento con altas dosis de fármacos inhalados.¹

Durante el periodo evaluado se aleatorizaron todos los pacientes del programa médico del Hospital Italiano de Buenos Aires; 1180 fueron potencialmente elegibles según el tamaño muestral. Los resultados fueron validados manualmente por especialistas en alergología y neumonología. La presente investigación no recibió apoyo específico del sector público, comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Para el análisis estadístico se describieron las características demográficas y clínicas de la población de estudio. Para las variables continuas se utilizó media, desviación estándar o mediana e intervalos intercuartil según la distribución observada. Las variables categóricas se describieron con frecuencias relativas y sus intervalos de confianza, respectivamente. Se calculó la prevalencia de asma durante el periodo descrito y se utilizó como denominador el número total de pacientes evaluados. Para el cálculo de la prevalencia de asma grave se utilizó como denominador el número total de asmáticos en dicho periodo.

Consideraciones éticas

La conducción de esta investigación se desarrolló en apego a las normas éticas, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki.

Resultados

Se incluyeron 1180 pacientes. La media de edad fue 65 ± 31 años y 59 % ($n = 699$) fueron mujeres. La prevalencia de asma representó 6 % ($n = 66$, IC 95 % = 5-7) y de asma grave, 5 % ($n = 3$, IC 95 % = 1-13).

La media de edad de los pacientes con asma fue 66 ± 15 años y 62 % ($n = 41$) perteneció al sexo femenino. En el cuadro 1 se describen las características basales de la población con asma: 55 % tuvo diagnóstico de asma en la adultez, 21 % en la niñez, la media de edad al diagnóstico fue 51 ± 20 años y de aquellos con asma grave de 68 ± 15 años. En la figura 1 se describe la clasificación del asma de los pacientes con dicha patología.

En cuanto al tratamiento, 82 % ($n = 54$) utilizó glucocorticoides inhalados, 14 % ($n = 9$) un antagonista del receptor de leucotrienos, 5 % ($n = 3$) inmunoterapia y 23 % ($n = 15$), salbutamol; la media de utilización de recolector de fluidos fue de 1 ± 1.5 . En cuanto al tratamiento de las crisis agudas, 9 % ($n = 6$) recibió meprednisona vía oral durante al menos un mes y 20 % ($n = 13$) durante tres a 14 días, al menos dos veces durante el lapso de un año. También observamos que 35 % ($n = 23$) de los pacientes con asma presentó recuento de eosinófilos > 300 células/ μL , 15 % ($n = 10$) niveles de IgE > 100 kUI/L y 36 % ($n = 24$), rinitis. En cuanto a la utilización de recursos en salud, 3 % ($n = 1$) requirió hospitalización por asma en sala general durante el último año de seguimiento y ninguno en unidad de cuidados intensivos.

Discusión

Los resultados evidencian una población de adultos mayores con predominio del sexo femenino y con media de edad elevada (66 años). El asma tuvo una prevalencia de 6 % (IC 95 % = 5-7.0); en la mayoría de los pacientes de leve a moderada.

Una encuesta internacional determinó una prevalencia global de asma en adultos menores de 45 años de 4.3 % (IC de 95 % = 4.2-4.4),⁵ con valores que variaron ampliamente, desde 0.2 % en China hasta 21 % en Australia y en América del sur, 13 % en Brasil a 6.8 % en Paraguay. Nuestro trabajo reportó una prevalencia similar a la de los países desarrollados, como la de Estados Unidos (7.5 %).⁶ Este resultado fue concordante con el trabajo de Arias *et al.* en Argentina, en el que la prevalencia fue 6.4 %, pero limitado a un rango de edad entre 20 y 44 años y realizado mediante encuesta estandarizada.⁷

Cuadro 1. Caracterización de la población asmática afiliada al plan de salud del Hospital Italiano de Buenos Aires, en periodo del 1 de enero de 2017 al 1 de enero de 2018

Característica	Pacientes con asma (n = 66)	
	%	n
Médico que trata el asma		
Neumólogo	53	35
Alergólogo	5	3
Clínico	25	17
Médico familiar	12	8
Otro	5	3
Número de espirometrías en un año		
0	52	34
1	41	27
2	6	4
3	1	1
Tabaquismo		
Sí	11	7
No	76	50
No sabe	13	9
Tabaquismo en el pasado	26	17
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica		
Sí	2	1
No	95	63
No sabe	3	2
Antecedente de testificación cutánea con aeroalérgenos	21	14
Antecedentes de alergia a antiinflamatorio no esteroideo	3	2
Antecedente de alergia alimentaria	2	1
Antecedente de rinitis o sinusitis o conjuntivitis	36	24
Antecedente de poliposis nasal	8	5
Antecedentes familiares de asma		
Sí	8	5
No	45	30
No sabe	47	31

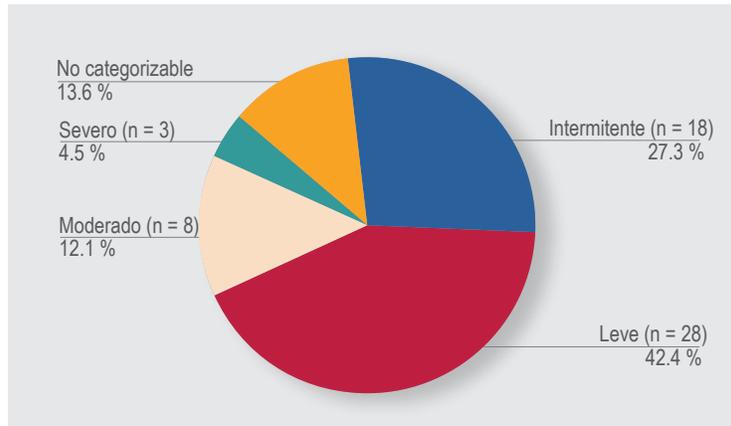


Figura 1. Clasificación de la población asmática estudiada, afiliada al plan de salud del Hospital Italiano de Buenos Aires, entre el 1 de enero de 2017 y el 1 de enero de 2018 (N = 66).

Observamos una prevalencia de asma grave de 5 %, similar a la de otros estudios internacionales que reportan prevalencias entre 3.6 y 10 %.⁷

El 81 % de los pacientes tuvo un apego aceptable al tratamiento, determinado por el consumo permanente de fármacos para tratar el asma, a pesar de lo cual fue considerable el uso de corticoides orales (29 %); 23 % empleó salbutamol como rescate, al menos una vez al año; una tercera parte de los pacientes con asma presentó rinitis y un porcentaje similar eosinofilia, a pesar de lo cual observamos una escasa valoración alergológica; 52 % no se realizó espirometría al menos una vez por año.

El diseño retrospectivo y la población perteneciente a un sistema de salud prepago representan debilidades de este trabajo y sus resultados pueden no ser trasladables a otras poblaciones. Sin embargo, la historia clínica electrónica es una fuente confiable y segura y la revisión de los datos por médicos expertos en asma permitió una mejor caracterización del diagnóstico.

Conclusión

Nuestro estudio aporta nuevos datos sobre la epidemiología del asma en la región, lo que permite evaluar las necesidades de esta patología.

Referencias

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. Global Initiative for Asthma (GINA, 2020 update); 2021. Disponible en: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf
2. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med.* 2006;355(21):2226-2235. DOI: 10.1056/NEJMra054308
3. Arias SJ, Neffen H, Bossio JC, Calabrese CA, Videla AJ, Armando A, et al. Prevalence and features of asthma in young adults in urban areas of Argentina. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(3):134-139. DOI:
4. Solé D, Aranda CS, Wandalsen GF. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America-short review. *Asthma Res Pract.* 2017;3:4. DOI: 10.1186/s40733-017-0032-3
5. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health.* 2012;12:204. DOI: 10.1186/1471-2458-12-204
6. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. EE. UU.: Most recent asthma data; 2021. Disponible en: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm
7. Pieter-Paul W, Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:896-902. DOI: 10.1016/j.jaci.20.08.04

Disseminated infection caused by the bacillus Calmette-Guérin vaccine and SARS-CoV-2 coinfection in a patient with IL-12 receptor β 1 subunit deficiency

Infección diseminada por vacuna con bacilo de Calmette-Guérin y coinfección por SARS-CoV-2 en paciente con deficiencia de la subunidad β 1 del receptor de IL-12

Jesús Gerardo Allen-Manzur,¹ Sara Elva Espinosa-Padilla,² Jacinta Bustamante,³ Lizbeth Blancas-Galicia,² Elizabeth Mendieta-Flores¹

Abstract

Background: Inborn errors of immunity manifest with a greater susceptibility to infections, autoimmunity, autoinflammatory diseases, allergies, or malignancies. One of these is the mendelian susceptibility to mycobacterial disease. The most frequent etiology is the complete autosomal recessive deficiency of the β 1 subunit of the interleukin 12 receptor.

Case report: A female patient who, by the age of six months, started with a nodular lesion in the right shoulder and ipsilateral axillary adenitis after the bacillus Calmette-Guérin vaccine was applied. Later, she developed a cutaneous fistula in the anterior thorax, the inframammary region, and chronic recidivant suppurative lymphadenitis. A disseminated infection caused by *Mycobacterium bovis* was diagnosed, therefore, individualized pharmacological treatment was required due to failure with the primary treatment. The patient was diagnosed with deficiency in the β 1 subunit of the interleukin 12 receptor at age six. During her last hospitalization, she presented fever, cough, and tachypnea, and SARS-CoV-2 was detected by quantitative polymerase chain reaction. The patient has had a favorable evolution.

Conclusion: In patients with disseminated infections caused by bacillus Calmette-Guérin vaccination or by environmental mycobacteria, there should be suspicion of an inborn error of immunity and the patient should be referred to a third level hospital for an early immunological assessment.

Key words: Primary immunodeficiency diseases; Bacillus Calmette-Guérin vaccine; Mycobacteria; Coronavirus infections

Este artículo debe citarse como: Allen-Manzur JG, Espinosa-Padilla SE, Bustamante J, Blancas-Galicia L, Mendieta-Flores E. Infección diseminada por vacuna con bacilo de Calmette-Guérin y coinfección por SARS-CoV-2 en paciente con deficiencia de la subunidad β 1 del receptor de IL-12. Rev Alerg Mex. 2020;67(4):401-407

ORCID

Jesús Gerardo Allen-Manzur, 0000-0002-7730-0621; Sara Elva Espinosa-Padilla, 0000-0003-4859-3151; Jacinta Bustamante, 0000-0002-3439-2482; Lizbeth Blancas-Galicia, 0000-0002-3861-8864; Elizabeth Mendieta-Flores, 0000-0001-7570-7471

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades, Ciudad de México, México

²Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México

³Universidad París Descartes, Instituto de Enfermedades Genéticas, París, Francia

Correspondencia: Elizabeth Mendieta Flores.
dra.mendiet@gmail.com

Recibido: 2020-08-11
Aceptado: 2020-09-09
DOI: 10.29262/ram.v67i4.798



Resumen

Antecedentes: Los errores innatos de la inmunidad se manifiestan con una mayor susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad, enfermedades autoinflamatorias, alergia o malignidad. Uno de estos es la susceptibilidad mendeliana a infecciones micobacterianas. La etiología más frecuente es la deficiencia completa autosómica recesiva de la subunidad $\beta 1$ del receptor de interleucina 12.

Caso clínico: Paciente que comenzó a los seis meses de edad con una lesión nodular en hombro derecho y adenitis axilar ipsolateral posterior a la vacuna con bacilo de Calmette-Guérin. Posteriormente desarrolló una fistula cutánea en tórax anterior, región inframamaria y linfadenitis supurativa crónica recidivante. Se diagnosticó infección diseminada por *Mycobacterium bovis*, por lo que requirió tratamiento farmacológico individualizado debido al fracaso con el tratamiento primario. La paciente fue diagnosticada con deficiencia de la subunidad $\beta 1$ del receptor de interleucina 12 a los seis años. Durante su última hospitalización presentó fiebre, tos y taquipnea, detectándose SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa. La paciente evolucionó favorablemente.

Conclusión: En los pacientes con infecciones diseminadas por la vacuna con bacilo de Calmette-Guérin o micobacterias ambientales, debe sospecharse un error innato de la inmunidad y derivarlos a tercer nivel de atención para la evaluación inmunológica temprana.

Palabras clave: Enfermedades de inmunodeficiencia primaria; Vacuna con bacilo de Calmette-Guérin; Infecciones por coronavirus; Micobacterias

Abreviaturas y siglas

BCG, vacuna con bacilo de Calmette-Guérin

EII, errores innatos de la inmunidad

IFN- γ , interferón gamma

Ig, inmunoglobulina

IL, interleucina

IL-12R $\beta 1$, subunidad $\beta 1$ del receptor de interleucina 12

Antecedentes

Conforme la clasificación del Comité de Expertos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas, los errores innatos de la inmunidad (EII), también conocidos como inmunodeficiencias primarias, se manifiestan con una mayor susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad, enfermedades autoinflamatorias, alergia o malignidad. Los EII son causados por variantes patológicas monogénicas germinales que resultan en pérdida de la expresión, pérdida de la función o ganancia de la función de la proteína expresada.¹

La vacuna con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) contiene *Mycobacterium bovis* vivo atenuado y se utiliza en algunos países, incluyendo México, para prevenir las formas graves de tuberculosis en niños; la administración se realiza antes del primer año. Los individuos con EII, como inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de hiperinmunoglobuli-

na M o enfermedad granulomatosa crónica pueden desarrollar infecciones diseminadas posterior a la inmunización con BCG.² Otro de estos EII es la susceptibilidad mendeliana a infecciones micobacterianas, una condición rara que se define por la susceptibilidad selectiva a micobacterias poco virulentas, incluidas la de la vacuna BCG y micobacterias ambientales. Los individuos con este EII también presentan infecciones invasivas por microorganismos intramacrofágicos, como *Salmonella*, o infecciones mucocutáneas por especies de *Candida*. Las formas más severas producen infecciones diseminadas, persistentes por micobacterias y que ponen en riesgo la vida; en sus formas tenues pueden ser clínicamente silentes debido a una penetrancia incompleta. Se han observado otras manifestaciones clínicas como síndrome de activación macrofágica y vasculitis.³

El primer caso de susceptibilidad mendeliana a infecciones micobacterianas se publicó en 1996; se trataba de una niña con padres consanguíneos, en quien se determinó una deficiencia de la cadena 1 del receptor del interferón gamma (IFN- γ).^{4,5}

Los pacientes con este tipo de inmunodeficiencia, aislada o sindrómica mostraron una heterogeneidad genética considerable, con mutaciones en 16 genes diferentes (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *IFNG*, *STAT1*, *JAK1*, *IRF8*, *SPPL2A*, *IL12B*, *IL12RB*, *IL12RB2*, *IL23R*, *ISG15*, *TYK2*, *RORC*, *CYBB*, y *NEMO*), con un mecanismo patogénico común: el deterioro en la producción o en la respuesta a IFN- γ .^{6,7} La etiología más frecuente es la deficiencia completa de la subunidad $\beta 1$ del receptor de interleucina 12 (IL-12R $\beta 1$), con herencia autosómica recesiva. La deficiencia completa de IL-12R $\beta 1$ tiene penetrancia clínica incompleta, es decir, los pacientes son asintomáticos de susceptibilidad mendeliana a infecciones micobacterianas. Algunos pacientes pueden presentar salmonelosis extradigestiva o tuberculosis, aunque no existan antecedentes familiares de infección por micobacterias ambientales o BCG.⁸

La interleucina (IL) 12 y la IL-23 actúan aumentando la producción de IFN- γ , activan a los macrófagos, generan respuestas mediadas por linfocitos T citotóxicos y TH1, suprimen la producción de inmunoglobulina G1 e inmunoglobulina E y originan una resistencia a infecciones bacterianas y parasitarias.⁹ ISG15 también participa en la producción de IFN- γ . Cabe mencionar que este último es una citocina esencial para la defensa contra infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁰ Los receptores funcionales de IL-12 son expresados principalmente en los linfocitos T y células *natural killer* activadas. Se requiere la coexpresión de las dos subunidades, $\beta 1$ y $\beta 2$, para la unión y señalización de alta afinidad de IL-12. La fracción IL-12R $\beta 1$ también se combina con el receptor de IL-23 para formar el complejo IL-23R. IL-12 e IL-23 activan las quinasas Janus 2 y tirosina quinasa 2, que a su vez activan varias proteínas STAT4.¹¹ Presentamos el caso de una paciente originaria de México con este error innato de la inmunidad.

Caso clínico

Niña de seis años, originaria de Metepec, Estado de México, hija única y cuya crianza es asegurada por la abuela materna. Se desconoce si existe consangui-

nidad en su familia. La paciente fue inmunizada con la vacuna BCG al nacer de acuerdo con el esquema de vacunación mexicano. A los seis meses de edad recibió atención médica por el aumento de volumen en la región axilar derecha, 15 días después se sumó una lesión nodular en el hombro ipsolateral, clasificada como adenitis axilar, sin respuesta a tratamientos. A los 18 meses desarrolló datos de linfadenitis supurativa y fistulización hacia el hemitórax, brazo y región inframamaria derecha, que fue refractaria a tratamiento médico y quirúrgico. A los dos años se agregaron lesiones dermatológicas papulares, violáceas, palpables con centro purpúrico, recidivantes, localizadas en el abdomen y extremidades pélvicas, que se acompañaban de artralgias. El informe histopatológico reportó vasculitis leucocitoclástica, con lo que se concluyó que se trató de púrpura de Henoch-Schönlein. El último evento de este tipo por el que la paciente requirió hospitalización fue a los cuatro años.

Fue hospitalizada por dos neumonías, la primera a los tres años por virus sincitial respiratorio; la segunda a los cinco años por influenza AH1-2009, ocasión en la que necesitó ventilación mecánica. Otras manifestaciones que presentó fueron candidiasis oral crónica, varicela no complicada, absceso de tejidos blandos en región femoral izquierda y artritis séptica de rodilla ipsolateral, sin detección de microorganismo.

Por la fistula cutánea en el tórax anterior, la región inframamaria y la linfadenitis supurativa crónica recidivante, se realizó biopsia de ganglio axilar (figura 1) que mostró inflamación aguda abscedada y xantogranulomatosa. Tanto en la biopsia de ganglio axilar como en el lavado bronquioalveolar se detectaron bacilos resistentes al alcohol ácido por tinción de Ziehl-Neelsen; en el cultivo se identificó desarrollo de *Mycobacterium bovis*, cepa vacunal. La tomografía axial computarizada mostró imágenes compatibles con hepatomegalia, esplenomegalia, y adenomegalias cervicales, torácicas, mediastinales, retroperitoneales e inguinales. Se inició tratamiento para tuberculosis diseminada con rifampicina, pirazinamida, etambutol e isoniazida durante seis meses. Al no haber respuesta y por mayor afección pulmonar, se consideró infección por micobacterias atípicas, por lo que se agregó claritromicina y ciprofloxacino, sin mejoría.

Ante esta evolución, su historial médico, las infecciones por diferentes agentes infecciosos y la



Figura 1. Lesión cutánea localizada en región supraclavicular derecha caracterizada por bordes irregulares mal delimitados, no elevados, afrontado, sin datos de inflamación y necrosis, sobre una base color marrón. En región inframamaria derecha, úlcera bien circunscrita de bordes regulares y tejido por cicatrizar. Brazo derecho y tórax anterior con múltiples costras hemáticas secundarias a exantema por varicela.

falta de respuesta a múltiples tratamientos, fue enviada para valoración al servicio de inmunología, donde se realizó comenzó protocolo de estudio de inmunodeficiencia. Los tamizajes para virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr fueron negativos. Los estudios complementarios mostraron hemograma con hemoglobina de 10.1 g/dL (10.7-14.7 g/dL), leucocitos de 4500 células/mm³ (5500-15 500 células/mm³), linfopenia por 700 células/mm³ (1800-8400 células/mm³) y plaquetas de 272 000 (150-400 × 10⁹/L). Los primeros estudios inmunológicos para evaluar un posible EII mostraron hipergammaglobulinemia (inmunoglobulina [Ig] G 3382 mg/dL [468-1233 mg/dL], IgA 415 mg/dL [23-116 mg/dL] e IgM 489 mg/dL [27-148 mg/dL]), así como una producción normal de radicales libres de oxígeno por la técnica de dihidrorodamina, por lo que se descartó inmunodeficiencia común variable y enfermedad granulomatosa crónica.

Debido a infección diseminada por *Mycobacterium bovis*, cepa vacunal, sin respuesta a tratamiento y al excluir otras causas, se sospechó un defecto de la inmunidad mediada por el IFN- γ , específicamente una deficiencia de IL-12R β 1, por la presencia de vasculitis leucocitoclástica y candidiasis oral crónica. Para descartar este defecto, las células mononucleares de la paciente y de un testigo sano se cultivaron con fitohematoaglutinina; 48 horas después

se cuantificó el receptor IL-12R β 1 por citometría de flujo. La paciente no expresó el receptor IL-12R β 1 en dos pruebas (figura 2).

Ante la alteración descrita se realizó el análisis del exoma, con el que se identificó una variante patogénica homocigota en el gen *IL12RB1*, c.1791+2T>G/1791+2T>G, la cual ya fue reportada previamente en la literatura.¹² La abuela materna fue portadora heterocigota. Tanto el resultado funcional como el genético apoyaron el diagnóstico de una deficiencia autosómica recesiva completa del receptor IL-12-R β 1. El diagnóstico definitivo se realizó a los seis años. El análisis de farmacoresistencia mostró una cepa BCG resistente a múltiples fármacos, por lo que se inició tratamiento antifímico individualizado en fase intensiva con levofloxacino, linezolid, cicloserina, clofazimin y delamanid, el cual continuaba hasta el momento de este informe. La respuesta clínica fue favorable, con cierre y cicatrización de las fistulas que iniciaron a los 18 meses de edad. La paciente recibió, además, profilaxis con itraconazol y trimetoprima/sulfametoxazol, ambos a dosis de 5 mg/kg/día.

Durante su último internamiento cursó con ataque al estado general, accesos de tos seca, taquipnea, desaturación de oxígeno en 89 a 90 % obtenida con pulsioximetría, fiebre cuantificada de 38.1 °C. Al encontrarse previamente con respuesta clínica adecuada con el manejo antifímico individualizado,

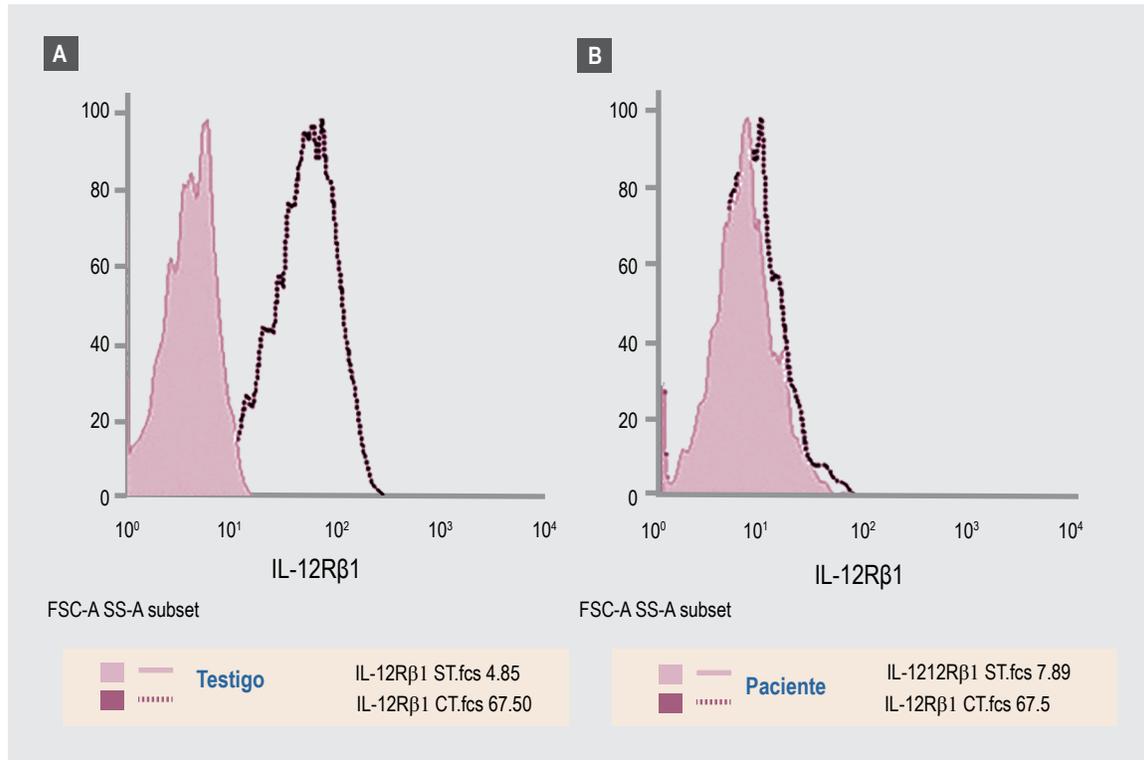


Figura 2. Medición de la expresión de receptor IL-12Rβ1. Las células mononucleares estimuladas con fitohemaglutinina durante 72 horas, se tiñeron con anticuerpo monoclonal contra IL-12Rβ1. En el testigo sano (A) y en la paciente (B) se comparan los histogramas de las células sin tinción (ST) y con anticuerpo (CT). La paciente tuvo ausencia de expresión del receptor IL-12Rβ1.

se sospechó sobreinfección por un nuevo patógeno. Por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa se detectó SARS-CoV-2. Recibió solo manejo de soporte con oxígeno suplementario con mascarilla reservorio a 3-5 L/minuto, con lo que se logró saturación de oxígeno de 93 %, así como manejo antipirético con 15 mg/kg de paracetamol cada 6 horas, con mejoría. La paciente regresó a su domicilio a los 12 días. La negativización del ácido ribonucleico viral para COVID-19 ocurrió 29 días después, si bien se detectó nuevamente SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en muestras naso y orofaríngea.

Discusión

Presentamos la evolución clínica de una paciente con deficiencia completa de IL-12 Rβ1 y resaltamos la

importancia del reconocimiento de este EII, el cual debe ser considerado por los médicos de primer y segundo nivel en presencia de reacciones adversas anómalas a la inmunización con BCG o la infección por micobacterias ambientales, así como otras infecciones agregadas. Desafortunadamente, el retraso de referencia a un nivel de atención especializado para el manejo inmunológico, así como la falta de acceso al tratamiento con IFN-γ pudo influir en el desarrollo de tuberculosis diseminada resistente a múltiples fármacos y la presencia de otras complicaciones infecciosas.

La deficiencia de IL-12Rβ1, presenta las siguientes características clave:¹³

- Las infecciones aparecen típicamente en la infancia; el inicio de las manifestaciones clínicas de la paciente fue a los seis meses de edad.

- La recurrencia de las infecciones por micobacterias es rara.
- La infección por BCG protege contra infecciones por micobacterias ambientales.
- La penetrancia clínica es incompleta, ya que hasta 45 % de los hermanos afectados son asintomáticos.
- Los pacientes tienen resistencia a otros agentes infecciosos diferentes a *Mycobacterium* y *Salmonella*.

En algunos pacientes con deficiencia de IL-12Rβ1 se ha reportado una asociación entre infección por *Salmonella* y vasculitis leucocitoclástica.¹⁴ La paciente presentó púrpura vascular recurrente desde los dos hasta los cuatro años. A pesar de que no se logró aislar en cultivo, no se excluye la infección por especies de *Salmonella*.

Ante la sospecha clínica de deficiencia de IL-12Rβ1 en niños o adultos con infecciones por micobacterias graves o diseminadas causadas por BCG, *Mycobacterium tuberculosis* o *Salmonella*, solas o en combinación con otros patógenos intracelulares o virus, sin otra manifestación clínica, se deben realizar las pruebas diagnósticas de tamizaje. Previamente se deben descartar inmunodeficiencias secundarias u otros EII más frecuentes, que predisponen a infecciones por micobacterias como inmunodeficiencias combinadas graves, otras inmunodeficiencias combinadas y enfermedad granulomatosa crónica.²

Para el diagnóstico de deficiencia de IL-12 Rβ1 se evalúa la producción de IFN-γ. El ensayo fue establecido por Feinberg *et al.* y consiste en la cuantificación en sangre periférica de IFN-γ, así como de IL-12 posterior a la estimulación con BCG. Los

pacientes con defectos en estas vías no producen IFN-γ. También se puede valorar la expresión del receptor de IL-12Rβ1 en células mononucleares de sangre periférica tras 72 horas de estimulación con fitohemaglutina; 99 % de las variantes patogénicas del gen de IL-12 Rβ1 no presentan expresión del receptor. El diagnóstico definitivo se establece a través de la secuenciación Sanger, secuenciación de nueva generación o análisis del exoma.¹⁵

El tratamiento permanece en debate. En casos aislados se ha reportado el uso de IFN-γ a una dosis estándar de 50 μg/m².¹⁶ En un caso solo se logró respuesta terapéutica con dosis elevadas de hasta 200 μg/m², sin embargo, los efectos colaterales a estas dosis son más comunes.¹⁷ Si bien, el IFN-γ se considera seguro y se recomienda su administración temprana en poblaciones pediátricas, no existen investigaciones que demuestren su seguridad y eficacia.¹⁶ Por otro lado, se ha reportado el uso de antimicrobianos profilácticos en la deficiencia de IL-12 Rβ1 de presentarse infecciones por salmonella.¹⁸ Debe evitarse la profilaxis contra micobacterias, ya que puede provocar resistencia a los antifímicos.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con deficiencia de IL-12Rβ1 se ha reportado en casos excepcionales.¹⁹

Finalmente, al momento de esta publicación no se habían documentado casos de sobreinfección con SARS-CoV-2 en individuos con este defecto; la evolución respecto a la misma en la paciente descrita fue adecuada. Son necesarios análisis adicionales del exoma para descartar si otra deficiencia (por ejemplo, alteración de la inmunidad de interferón tipos I-III) explica la instalación de esta enfermedad viral.

Referencias

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Etzioni A, Franco JL, et al. Correction to: human Inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):65. DOI: 10.1007/s10875-020-00763-0
2. Reed B, Dolen WK. The child with recurrent mycobacterial disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(8):44. DOI: 10.1007/s11882-018-0797-3
3. Rosain J, Kong XF, Martínez-Barricarte R, Oleaga-Quintas C, Ramírez-Alejo N, Markle J, et al., Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014-2018 update. *Immunol Cell Biol.* 2019;97(4):360-367. DOI: 10.1111/imcb.12210
4. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, Revy P, Emile JF, Newport M, et al. Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guérin infection. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1956-1961. DOI: 10.1056/NEJM199612263352604

5. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Levin M, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1941-1949. DOI: 10.1056/NEJM199612263352602
6. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Hum Genet.* 2020;139(6-7):993-1000. DOI: 10.1007/s00439-020-02120-y
7. Kerner G, Rosain J, Guérin A, Al-Khabaz A, Oleaga-Quintas C, Rapaport F, et al. Inherited human IFN- γ deficiency underlies mycobacterial disease. *J Clin Invest.* 2020;130(6):3158-3171. DOI: 10.1172/JCI135460
8. Martínez-Barricarte R, Markle JG, Ma CS, Deenick EK, Ramírez-Alejo N, Mele F, et al. Human IFN-gamma immunity to mycobacteria is governed by both IL-12 and IL-23. *Sci Immunol.* 2018;3(30):eaau6759. DOI: 10.1126/sciimmunol.aau6759
9. Trinchieri G. Interleukin-12: a cytokine at the interface of inflammation and immunity. *Adv Immunol.* 1998;70:83-243. DOI: 10.1016/s0065-2776(08)60387-9
10. Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK, Stewart TA, Bloom BR. An essential role for interferon gamma in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Exp Med.* 1993;178(6):2249-2254. DOI: 10.1084/jem.178.6.2249
11. Filipe-Santos O, Bustamante J, Chappier A, Vogt G, de Beaucoeur L, Feinberg J, et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol.* 2006;18(6):347-361. DOI: 10.1016/j.smim.2006.07.010
12. Van de Vosse E, Haverkamp HM, Ramírez-Alejo N, Martínez-Gallo M, Blancas-Galicia L, Metin A, et al. IL-12R β 1 deficiency: mutation update and description of the IL12RB1 variation database. *Hum Mutat.* 2013;34(10):1329-1339. DOI: 10.1002/humu.22380
13. de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Feinberg J, Boisson-Dupuis S, et al. Revisiting human IL-12R β 1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(6):381-402. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181fdd832
14. Rosain J, Oleaga-Quintas C, Deswarte C, Verdin H, Marot D, Syridou G, et al. A variety of Alu-mediated copy number variations can underlie IL-12R β 1 deficiency. *J Clin Immunol.* 2018;38(5):617-627. DOI: 10.1007/s10875-018-0527-6
15. Esteve-Solé A, Sologuren I, Martínez-Saavedra MT, Oleaga-Quintas C, Martínez-Barricarte R, Juan M, et al. Laboratory evaluation of the IFN-gamma circuit for the molecular diagnosis of Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(3):184-204. DOI: 10.1080/10408363.2018.1444580
16. Holland SM. Treatment of infections in the patient with Mendelian susceptibility to mycobacterial infection. *Microbes Infect.* 2000;2(13):1579-1590. DOI: 10.1016/s1286-4579(00)01314-9
17. Alangari AA, Al-Zamil F, Al-Mazrou A, Al-Huhsen S, Boisson-Dupuis S, Kambal A, et al. Treatment of disseminated mycobacterial infection with high-dose IFN- γ in a patient with IL-12R β 1 deficiency. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:691956. DOI: 10.1155/2011/691956
18. Tan C, Metin A, Keskin Ö, Tezcan İ, Sanal Ö, Çağdaş-Ayvaz D, et al. Clinical and genetic features of IL12R β 1 deficiency: single center experience of 18 patients. *Turk J Pediatr.* 2016;58(4):356-361. DOI: 10.24953/turkjped.2016.04.002
19. Patel S, Uppuluri R, Ravichandran N, Vellaichamy-Swaminathan V, Melacorde-Ramanan K, Raj R, Ravichandran N. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease-Challenges in hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(5):e28187. DOI: 10.1002/pbc.28187

Cold urticaria with risk of anaphylaxis treated with omalizumab. A case report

Urticaria por frío y riesgo de anafilaxia tratada con omalizumab. A propósito de un caso

Tonatiuh Ramsés Bedolla-Pulido,¹ Juan Mariscal-Castro,¹ Tania González-Mendoza,¹
Jaime Morales-Romero,² Martín Bedolla-Barajas¹

Abstract

Background: Omalizumab, which is a monoclonal anti-IgE antibody, has recently been used as an option in the treatment of inducible urticaria.

Case report: We describe the case of a 46-year-old woman who was referred to the Department of Allergy and Immunology of "Hospital Civil de Guadalajara, Dr. Juan I. Menchaca" due to a history of hives, body itching, changes in the color of the skin after exposure to water, and chest tightness after the intake of cold beverages; therefore, she used to limit her outdoor activities and personal hygiene. We conducted challenge tests with heat, soaked towels, treadmill walks, and dermatographism; which were negative. The ice cube test was positive. To establish the speed of wheal formation, we established intervals of exposure to cold of one, three, five, and ten minutes; a positive result was obtained from the third minute. Due to the poor response to the drug treatment and to measures to avoid the cold, as well as to the poor quality of life, the high risk of anaphylaxis, and the advent of winter season, omalizumab was administered at monthly doses of 150 mg during the winter season. After the first dose, there were no reports of episodes of hives in areas exposed to cold; the ice cube test was negative before the second dose and in the following months, and the patient was able to ingest cold beverages and cold food. There were no adverse reactions that could be attributable to the use of omalizumab. Three years after the first dose, the patient was still asymptomatic.

Conclusion: The described case is one of the first cases of cold urticaria with risk of anaphylaxis with a positive response to omalizumab, which was reflected in symptom control and the improvement in the quality of life.

Key words: Cold urticaria; Anaphylaxis; Omalizumab

Este artículo debe citarse como: Bedolla-Pulido TR, Mariscal-Castro J, González-Mendoza T, Morales-Romero J, Bedolla-Barajas M. Urticaria por frío y riesgo de anafilaxia tratada con omalizumab. A propósito de un caso. Rev Alerg Mex. 2020;67(4):408-412

ORCID

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



Resumen

Antecedentes: Omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, recientemente es utilizado como una opción en el tratamiento de la urticaria inducible.

Caso clínico: Describimos el caso de una mujer de 46 años referida al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, por historia de urticaria, picazón en el cuerpo, cambios en el color de la piel tras la exposición al agua y opresión en el pecho posterior el consumo de bebidas frías; en consecuencia, ella limitaba sus actividades al aire libre y de higiene personal. Se realizaron pruebas de desafío con calor, toalla húmeda, caminata en banda sinfín y dermatografismo, las cuales fueron negativas; la prueba del cubo de hielo fue positiva. Para establecer la velocidad de la formación de la roncha establecimos intervalos de exposición al frío durante uno, tres, cinco y 10 minutos; se obtuvo un resultado positivo desde el tercer minuto. Debido a la mala respuesta al tratamiento farmacológicos y a las medidas para evitar el frío, así como por la mala calidad de vida, el alto riesgo de anafilaxia y el advenimiento de la temporada de invierno, se administraron 150 mg/mes de omalizumab durante la temporada de invierno. Después de la primera dosis no se notificaron episodios de urticaria en zonas expuestas al frío; la prueba del cubo de hielo antes de la segunda dosis y en los meses siguientes fue negativa y la paciente pudo ingerir bebidas y alimentos fríos. No se produjeron reacciones adversas atribuibles al uso de omalizumab. Tres años después de la primera dosis, la paciente permanecía asintomática.

Conclusión: El caso descrito constituye uno de los primeros de urticaria inducida por el frío con riesgo de anafilaxia con respuesta positiva a omalizumab, lo que se reflejó en el control de los síntomas y la mejoría en la calidad de vida.

Palabras clave: Urticaria inducida por el frío; Anafilaxia; Omalizumab

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

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

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

Recibido: 2020-04-19

Aceptado: 2020-07-14

DOI: 10.29262/ram.v67i4.744

Abreviaturas y siglas

ColdU, *cold urticaria*

CU-Q2oL, cuestionario de calidad de vida

CVF, capacidad vital forzada

Antecedentes

Después del dermatografismo, la urticaria por frío (ColdU, *cold urticaria*) es la segunda urticaria inducible más frecuente.¹ Wanderer *et al.* categorizaron a la ColdU de acuerdo con la gravedad de los síntomas:²

- Tipo I, cuando la urticaria o angioedema están localizados.
- Tipo II, cuando la urticaria o angioedema están generalizados, pero no existen síntomas de hipotensión o respiratorios.

- Tipo III, cuando la reacción es sistémica, caracterizada por episodios de distrés respiratorio o hipotensión, este tipo de reacción en particular ocurre con mayor frecuencia en pacientes con prueba de tiempo de estimulación con frío ≥ 3 min.

Por otra parte, un poco más de la tercera parte de los pacientes con ColdU tiene riesgo de desarrollar anafilaxia por este mismo motivo.³

Actualmente, las guías internacionales recomiendan el uso de antihistamínicos H1 de segunda



Figura 1. Erupciones y eritema después de la prueba del cubo de hielo (uno, tres, cinco y 10 minutos después de la exposición).

generación como primera línea terapéutica de la urticaria; pero cuando la respuesta no es favorable aun con dosis altas, entonces se sugiere el uso de omalizumab.⁴

Si bien se ha demostrado el beneficio de omalizumab en el tratamiento de ColdU, su utilidad en ColdU clase III sigue siendo limitada. De tal forma, el objetivo de este trabajo fue presentar el caso de una paciente con ColdU refractaria al tratamiento inicial y con riesgo de anafilaxia quien fue tratada con omalizumab.

Caso clínico

Mujer de 46 años de origen mexicano con historia personal de asma, sin ocupación remunerada y dedicada a las labores del hogar. Al momento de la primera evaluación, su padecimiento tenía aproximadamente dos meses de evolución.

Las molestias consistían en prurito, ronchas y cambios de la coloración de la piel, sobre todo en las zonas de contacto con el agua; la paciente experimentaba opresión faríngea después del consumo de

alimentos o líquidos fríos; limitó su aseo personal y las actividades al aire libre por temor a empeorar. En general, no había sido satisfactoria la respuesta al uso de antihistamínicos, antileucotrienos y corticosteroides sistémicos, a diferentes dosis y combinaciones.

De acuerdo con la historia de síntomas al contacto con el agua, se realizó una prueba con lienzo húmedo; después de 10 minutos la paciente manifestó prurito y se observaron ronchas en la zona que había tenido contacto con el agua. En la prueba de caminata en una banda sinfin, la paciente manifestó prurito corporal; además, se observaron habones en la zona de la “v” del escote, en los brazos y antebrazos, abdomen y región lumbar. Dado que ambas pruebas se hicieron en habitaciones climatizadas con aire frío, las pruebas se repitieron en un ambiente cálido, donde las pruebas fueron negativas. La prueba de reto con calor fue negativa; tampoco hubo dermografismo. Notoriamente, la prueba del cubo de hielo fue positiva. Con la finalidad de determinar la velocidad de formación de la erupción, la prueba del cubo de hielo se repitió, manteniendo la exposición al frío durante uno, tres, cinco y 10 minutos. El resultado fue positivo a partir del tercer minuto (figura 1).

Ante la historia de pobre respuesta al tratamiento con medicamentos y medidas de evitación del frío, así como por la mala calidad de vida, el riesgo alto de anafilaxia y el advenimiento de la época invernal en la región de residencia de la paciente, se tomó la decisión de administrar 150 mg de omalizumab cada mes durante el invierno (de noviembre a febrero).

Después de la primera dosis de omalizumab, la paciente dejó de presentar episodios de urticaria en las zonas de exposición al frío. El día de la segunda aplicación y seis meses después de la cuarta y última dosis, nuevamente se realizó la prueba de cubo de hielo, la cual fue negativa. Para entonces, la paciente ya había logrado ingerir bebidas y alimentos fríos sin presentar molestias. Antes de la primera dosis de omalizumab, la puntuación del cuestionario de calidad de vida (CU-Q2oL)⁵ fue de 25; antes de la segunda dosis, de 5.4 puntos; y seis meses después de la última dosis, de 7.6 puntos. Durante el periodo de observación no se registraron reacciones adversas atribuibles al uso de omalizumab.

Las pruebas de función respiratoria mostraron capacidad vital forzada (CVF) de 93 % del valor

predicho, volumen espiratorio forzado el primer segundo (FEV1) de 93.8 % del valor predicho y una relación FEV1/CVF de 99 % del valor predicho. Los parámetros de la biometría hemática se encontraron dentro de los rangos de referencia. Las pruebas cutáneas para aeroalérgenos de la región no fueron valorables, pues la temperatura de la gota que contiene al alérgeno (de 2 a 8 °C) fue un factor suficiente para despertar la formación de una erupción.

Después de transcurrido un año de la administración de la primera dosis de omalizumab, la paciente permanecía asintomática.

Discusión

Presentamos el caso de una mujer con ColdU, con riesgo elevado de presentar anafilaxia, tratada exitosamente de manera temprana con omalizumab.

En general, hasta una tercera parte de los pacientes con ColdU manifiestan anafilaxia como parte del espectro de síntomas de este trastorno.⁶ A través de la prueba del cubo de hielo es posible identificar los casos con riesgo de desarrollar síntomas sistémicos o anafilaxia relacionada con la exposición al frío; también es viable anticipar el tratamiento y disminuir los riesgos de complicaciones.

En la paciente que aquí se presenta se realizaron pruebas de provocación para diferenciar entre los diferentes subtipos de urticaria, según lo recomiendan las guías de diagnóstico de las urticarias inducibles;⁴ fue así como se descartó la urticaria colinérgica, la acuagénica, la fática y por calor y, finalmente, se confirmó el diagnóstico de ColdU tipo III.

Dos aspectos importantes por discutir están relacionados con la dosis necesaria de omalizumab para lograr el control de la ColdU, así como el momento en el cual debe administrarse. Respecto al primero, en nuestra paciente observamos una respuesta clínica rápida una semana después de utilizar la primera dosis de 150 mg. La paciente pudo ingerir alimentos fríos y un mes después la prueba de cubo de hielo fue negativa. Al revisar la literatura encontramos que el primer caso de ColdU tratado con omalizumab fue una niña con síntomas sistémicos después de nadar en el mar; la administración de 375 mg de omalizumab cada dos semanas fue suficiente para lograr la resolución completa de la

urticaria.⁷ Recientemente, un ensayo clínico mostró que 150 mg o 300 mg de omalizumab es igualmente útil para lograr tasas altas de respuestas completas y parciales.⁸ En cuanto al segundo punto, las guías internacionales aconsejan el omalizumab como tercera línea de tratamiento; sin embargo, la experiencia aportada en el caso que describimos sugiere que probablemente su uso temprano pudiera contribuir a la remisión de la ColdU. Dado el bajo nivel de evidencia que suele aportar la presentación de casos clínicos únicos,⁹ hacen falta estudios encaminados a responder esta interrogante.

Ahora bien, cabe preguntarse cuál de las siguientes fue la causa de la remisión del cuadro de la ColdU en la paciente:

- ¿Omalizumab?
- ¿Se trató de una coincidencia producto del azar (remisión espontánea)?

Sin duda, se trata de una pregunta de investigación. Después de un año completo de seguimiento, la paciente se mantenía asintomática, con buena calidad de vida y sin molestias de asma. Como se mencionó, el nivel de evidencia aportado por la descripción de un solo caso dificulta precisar si el omalizumab fue responsable de la remisión de la ColdU. En un estudio de cohorte se encontró una tasa de resolución espontánea de la ColdU de 18 y 24 % a los cinco y 10 años, respectivamente; notoriamente, la historia personal de enfermedad atópica estuvo relacionada con menor probabilidad de resolución.⁶

Aunque hasta el momento no han sido claramente definidos los mecanismos por los cuales omalizumab es efectivo en el tratamiento de la ColdU, se ha propuesto la existencia de una inmunoglobulina E específica dirigida contra alguna proteína derivada de la piel, la cual se ve activada por la exposición al frío.⁸

Conclusión

Informamos uno de los primeros casos de ColdU con riesgo de anafilaxia, que mostró respuesta positiva al uso de omalizumab, la cual se tradujo en un control prolongado de los síntomas y en una mejor calidad de vida.

Referencias

1. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira-Dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(3):241-245. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2007.02376.x.
2. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(6):965-981. DOI: 10.1016/0091-6749(90)90037-5
3. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics.* 2004;113(4):313-317. DOI: 10.1542/peds.113.4.e313
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393-1414. DOI: 10.1111/all.1339
5. Aguilar-Hinojosa NK, Segura-Méndez NH, Lugo-Reyes SO. Correlación de la gravedad de urticaria crónica y la calidad de vida. *Rev Alerg Mex.* 2012;59(4):180-186.
6. Jain SV, Mullins RJ. Cold urticaria: a 20-year follow-up study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(12):2066-2071. DOI: 10.1111/jdv.13841
7. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(6):1415-1418. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.04.003.
8. Metz M, Schütz A, Weller K, Gorczyza M, Zimmer S, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):864-867. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.043
9. Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Green L, Naylor CD, et al. User's guides to the medical literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the user's guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 2000;284(10):1290-1296. DOI: 10.1001/jama.284.10.1290

Adult-onset Still's disease and the neutrophil-lymphocyte index in the Mexican population. A case series report

Enfermedad de Still del adulto y el índice neutrófilo/linfocito en población mexicana. Reporte de serie de casos

Corazón de Jesús Barrientos-Flores,¹ Maura E. Noyola-García,¹ Alejandra Albarrán-Sánchez,¹ Laura Victoria Torres-Araujo,¹ Yisela Cano-Ortega,¹ Paolo Alberti-Minutti,¹ Juan Carlos Anda-Garay¹

Abstract

Background: In Mexico, adult-onset Still's disease (AOSD) is one of the causes of fever of unknown origin (FUO). The aim of this study is to describe a series of AOSD cases from a FUO cohort in order to know the clinical and biochemical characteristics of the cases, as well as to describe the neutrophil-lymphocyte index (NLI), which is a clinical marker of inflammation in autoimmune diseases.

Case report: An observational study of 24 cases with AOSD; 72 % of them were women, the median age was 43 years (IQR 37.7-59.7), and the most frequent manifestations were classic rash (84 %) and arthralgia (100 %). All of them had tested negative for rheumatoid factor, antinuclear antibodies, and hyperferritinemia; 83 % had NLI > 3.08. The most used treatment was the combination of methotrexate with corticosteroids; seven patients required biological therapy, and one of them presented a hypersensitivity reaction.

Conclusion: When there's FUO, the existence of AOSD should be suspected; also in the presence of rash, arthralgia, hyperferritinemia, and NLI > 3.08.

Key words: Adult-onset Still disease; Fever of unknown origin; Neutrophil-lymphocyte index

Este artículo debe citarse como: Barrientos-Flores CJ, Noyola-García ME, Albarrán-Sánchez A, Torres-Araujo LV, Cano-Ortega Y, Alberti-Minutti P, et al. Enfermedad de Still del adulto y el índice neutrófilo/linfocito en población mexicana. Reporte de serie de casos. Rev Alerg Mex. 2020;67(4):413-420

ORCID

Corazón de Jesús Barrientos-Flores, 0000-0002-7449-5961; Maura E. Noyola-García, 0000-0002-4457-6621; Alejandra Albarrán-Sánchez, 0000-0003-2693-4031; Laura Victoria Torres-Araujo, 0000-0003-2435-958X; Yisela Cano-Ortega, 0000-0001-5509-9544; Paolo Alberti-Minutti, 0000-0003-3998-3924; Juan Carlos Anda-Garay, 0000-0003-0290-2078

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

Correspondencia: Corazón de Jesús Barrientos-Flores.
cora_barflor@hotmail.com

Recibido: 2020-09-19
Aceptado: 2020-09-29
DOI: 10.29262/ram.v67i4.811



Resumen

Antecedentes: En México, la enfermedad de Still del adulto (ESA) es una causa de fiebre de origen desconocido (FOD). El objetivo de este informe fue describir una serie de casos de ESA de una cohorte de FOD para conocer las características clínicas y bioquímicas, así como describir el índice neutrófilo/linfocito (INL), marcador clínico de inflamación en enfermedades autoinmunes.

Caso clínico: Estudio observacional de 24 casos con ESA; 72 % fue del sexo femenino, la edad fue de 43 años (37.7-59.7) y las manifestaciones más frecuentes fueron rash clásico (84 %) y artralgias (100 %). Todos tuvieron factor reumatoide, anticuerpos antinucleares negativos e hiperferritinemia; 83 % tuvo INL > 3.08. El tratamiento más empleado fue la combinación de metotrexato y corticosteroides; siete pacientes ameritaron terapia biológica, uno presentó reacción de hipersensibilidad.

Conclusión: Ante fiebre de origen desconocido, debe sospecharse ESA si, además, existe rash, artralgias, hiperferritinemia e INL > 3.08.

Palabras clave: Enfermedad de Still del adulto; Fiebre de origen desconocido; Índice neutrófilo/linfocito

Abreviaturas y siglas

ESA, enfermedad de Still del adulto

FOD, fiebre de origen desconocido

Antecedentes

El término “enfermedad de Still” fue empleado por Bywaters por primera vez en 1971 para describir 14 casos de adultos con características similares a las observadas por el doctor George Frederick Still, en 22 niños con artritis juvenil idiopática sistémica con poliartritis, fiebre y rash macular.¹

La enfermedad de Still del adulto (ESA) está clasificada dentro del espectro de las enfermedades inflamatorias de carácter multisistémico, de etiología aún desconocida; se han propuesto múltiples factores genéticos y algunos virus como los de Epstein-Barr, citomegalovirus y parvovirus B19, entre otros, como desencadenantes de la enfermedad.¹

Las características de ESA son fiebre, rash macular y artritis; algunas complicaciones son falla hepática, miocarditis, coagulación intravascular diseminada, síndrome hemofagocítico, hemorragia alveolar y púrpura trombocitopénica trombótica.¹

En Europa y Asia, la prevalencia es de 0.6 a 1.4 por 100 000 habitantes; la mayor incidencia se ob-

serva en mujeres y la edad de presentación es de los 16 a 25 años y de los 35 a 45 años.¹

Los primeros criterios diagnósticos fueron descritos por Yamaguchi en 1992, cuya sensibilidad es de 96.2 % y especificidad de 92.1 %; en 2002, Frautel propuso agregar la ferritina glucosilada, con lo que aumentó la especificidad a 98.5 %.² Los hallazgos de laboratorio son elevación de velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y ferritina > 300 ng/mL hasta en 70 % de los casos.²

En México se han reportado series de casos de ESA sin la cuantificación de ferritina;³ en este estudio se describen las características clínicas de una serie de casos de ESA y se determina el índice neutrófilo/linfocito (INL), el cual ha demostrado ser de gran utilidad en diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes como marcador clínico de severidad accesible y de bajo costo.⁴

Se llevó a cabo un estudio observacional de una serie de casos clínicos con ESA, tomados de una cohorte de pacientes con fiebre de origen desconocida

que ingresaron al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre 2010 y 2020, en quienes se concluyó ESA después de protocolo de estudio y descartadas otras causas. Se revisaron los expedientes clínicos de los casos, se calculó el INL obtenido por la relación de cuenta total de neutrófilos y linfocitos. Los datos fueron registrados en una base y analizados con SPSS versión 19; se reportan las variables cualitativas en frecuencias y las cuantitativas, en medianas y rangos intercuartílicos (RIC).

Casos clínicos

Se analizaron 24 casos de ESA; 18 mujeres (75 %) y seis hombres (25 %), con mediana de edad de 43 años (RIC = 37.7-59.7).

Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, artralgias y rash clásico, caracterizado por ser macular y evanescente durante los picos febriles. A la exploración física se observaron linfadenopatías, hepatomegalia, odinofagia y pericarditis.

Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus tipo 2 en tres casos (15.8 %), hipertensión arterial sistémica en tres (15.8 %), cáncer en

dos (10.5 %), neumopatía en tres (15.8 %) e hipotiroidismo en cinco (20.8 %).

Resultados bioquímicos

La leucocitosis fue la alteración más frecuente, seguida de la elevación de los marcadores de inflamación (figura 1). Todos los pacientes tuvieron factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos; 83 % de los pacientes tuvieron INL > 3.08 (figura 2). Las características generales se describen en el cuadro 1.

Ninguno de los pacientes presentó complicaciones como síndrome hemofagocítico y solo uno, falla hepática. En seis pacientes se observó evolución a otra enfermedad; de estos, tres fueron diagnosticados después con lupus eritematosos sistémico (LES), uno con linfoma, uno con cáncer basocelular y uno con diagnóstico de amiloidosis.

El tratamiento más frecuente fue la combinación de corticosteroides y metotrexato; siete casos ameritaron tratamiento con terapia biológica con tocilizumab, de los cuales dos no la aceptaron y se perdieron en el seguimiento. Un paciente que recibió tocilizumab tuvo que suspenderlo por hipersensibilidad (cuadro 1).

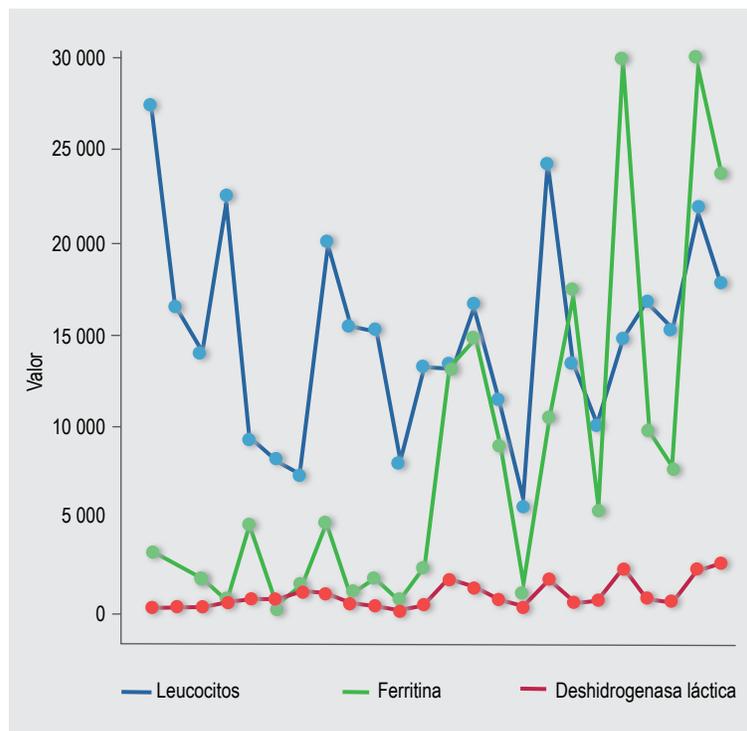


Figura 1. Resultados de laboratorio de pacientes adultos con enfermedad de Still. Cada círculo indica una medición en cada uno.

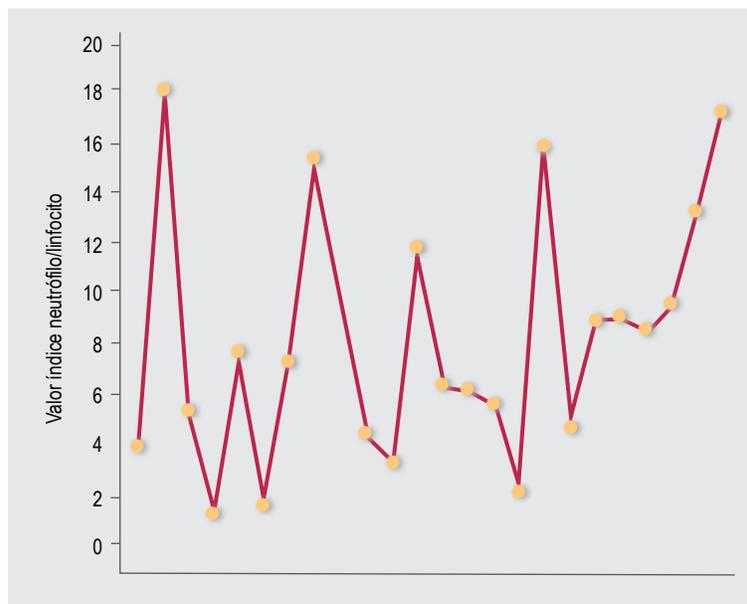


Figura 2. Valores de índice neutrófilo/linfocito en cada pacientes adultos con enfermedad de Still. Cada círculo indica una la medición .

Discusión

La ESA es una enfermedad rara, multisistémica, de etiología desconocida que la mayoría de las veces se hace evidente con fiebre de origen desconocido, como el caso de esta serie. En México es la quinta causa de fiebre de origen inicialmente desconocido. Casarrubias *et al.* realizaron un estudio comparativo de dos cohortes de pacientes con diagnóstico de FOD; las causas más comunes fueron las enfermedades infecciosas, tuberculosis e infección por virus de la inmunodeficiencia humana en más de 40 % de los pacientes, seguidas de las enfermedades neoplásicas; entre las enfermedades inflamatorias no infecciosas, las más diagnosticadas fueron LES y ESA, en 17 y 30 % de los casos.⁵

Como síntomas más frecuentes encontramos fiebre, rash cutáneo y artralgias, similar a lo informado por otros autores.^{2,6} También identificamos leucocitosis a expensas de neutrófilos, con velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva elevada; 58 % de los pacientes presentó concentraciones séricas de ferritina ≥ 5000 ng/mL, proporción inferior a la de otras series en las cuales se ha discutido que niveles superiores tienen baja sensibilidad y están asociados a la presencia de otras enfermedades.²

Los pacientes fueron abordados en el contexto de FOD y las enfermedades descartadas fueron de origen infeccioso, trastornos linfoproliferativos,

enfermedades autoinmunes, vasculitis y reacciones farmacológicas; utilizamos los criterios de Yamaguchi para determinar ESA. El sexo más frecuente fue el femenino, al igual que en otras series.² El tiempo de evolución en hombres fue mayor que en las mujeres, probablemente porque las mujeres tienden a buscar atención médica más tempranamente que los hombres, como lo revela un estudio publicado en 2010 en Reino Unido.⁷

Las diferencias en las prevalencias de algunas manifestaciones clínicas como la odinofagia y la hepatoesplenomegalia se pueden explicar por diferencias étnicas: ESA es menos frecuente en población asiática (13 %).⁸ Las alteraciones en pruebas hepáticas son frecuentes; el aumento de leve a moderado de las aminotransferasas ocurre en 43 a 76 % de los pacientes. Se han registrado casos de hepatitis fulminante y mortal, por lo que la insuficiencia hepática es una complicación potencialmente mortal. Se desconoce la fisiopatología de la afectación hepática, algunos autores han propuesto la activación sostenida de macrófagos. Las biopsias revelan infiltrado de linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares. La hepatitis citolítica con insuficiencia hepática puede ser una complicación espontánea de la enfermedad, pero algunos autores también describen que la aspirina, los fármacos antiinflamatorios no esteroides o metotrexato también podría contri-

Cuadro 1. Características clínicas y bioquímicas de 24 casos con enfermedad de Still del adulto		
Características	n	%
Sexo femenino	18	75
Fiebre		
Sin predominio de horario	11	45.6
Vespertino-nocturno	14	58.3
Artralgias		
Axial	1	4.2
Miembros superiores	3	12.5
Miembros inferiores	2	8.3
Generalizada	12	50
Superior e inferior	9	37.5
Rash clásico*	16	84.2
Linfadenopatías		
Cervical	11	45.8
Axilar	2	8.3
Inguinal	2	8.3
Mediastinal	2	8.3
Hepatomegalia	10	41.6
Esplenomegalia	11	45.8
Mialgias	9	39.1
Odinofagia	6	26.1
Pérdida de peso	10	41.6
Artritis	10	41.6
Pericarditis	6	25
Índice neutrófilo/linfocito > 3.08	20	83.3
Criterios mayores de Yamaguchi†		
4	13	54.2
2-3	11	45.9
Criterios menores de Yamaguchi‡		
3	1	5.3
1-2	23	95.8
Evolución a otra enfermedad	6	25
Tratamiento		
Corticosteroide/metotrexate	12	50
Corticosteroides	5	20.3
Antiinflamatorios no esteroideos	2	10.5
Tocilizumab	5	20.3

Continúa en la siguiente página...

Viene de la página anterior...

Cuadro 1. Características clínicas y bioquímicas de 24 casos con enfermedad de Still del adulto (continuación)		
Características	n	%
	Media	Rango intercuartílico
Tiempo de síntomas (meses)	4	2-12
Edad (años)	45	37.7-59.7
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24.8	22.3-28.12
Leucocitos (células × 10 ³ /μL)	14.8	9.7-17.3
Neutrófilos (células × 10 ³ /μL)	11.4	6.3-14.7
Linfocitos (células × 10 ³ /μL)	1.4	0.99-1.9
Plaquetas (células × 10 ³ /μL)	322	153-431
Hemoglobina (células × 10 ³ /μL)	11.4	8.6-12.9
Albúmina (g/dL)	3.1	2-3.6
Globulina (g/dL)	2.8	2-3.8
Ferritina (ng/mL)	4867	1369-12722
Inmunoglobulina G (g/dL)	1600	1264-1918
Inmunoglobulina M (g/dL)	154	131-198
Inmunoglobulina A (g/dL)	364	208-474
Inmunoglobulina E (g/dL)	167.5	61-752
Velocidad de sedimentación globular (mm/hora)	36	17-45
Proteína C reactiva (mg/dL)	11.2	6.4-20.08
Complemento 3 (mg/dL)	142	121-170
Complemento 4 (mg/dL)	25.8	20-28
Gammaglutamil transferasa (UI/L)	64.5	23.4-159.2
Aspartato aminotransferasa (UI/L)	42.5	18.7-68.5
Alanino aminotransferasa (UI/L)	21.5	14-35.5
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	741	468-1349
Índice neutrófilo/linfocito	7.3	4.4-11.9

¹Criterios mayores = fiebre > 38 °C, artralgias o artritis > 2 semanas, rash macular, leucocitosis > 10 000/μL, 80 % neutrófilos.

²Criterios menores = odinofagia, linfadenopatía, hepatomegalia o esplenomegalia, alteración de pruebas de función hepática, anticuerpos antinucleares o factor reumatoide negativo.

*Rash clásico = macular o maculopapular no pruriginoso de color asalmonado, usualmente en tronco y extremidades, que se presente en episodios de fiebre.

buir al daño hepático. En esta serie, solo un caso presentó esta complicación.

ESA es una enfermedad de exclusión al no tener un marcador serológico específico. El presente informe es uno de los primeros estudios en población mexicana que describe el INL, por lo que hacen falta investigaciones en pacientes con ESA para comparar y establecer el mejor punto de corte de este índice.

El INL se ha descrito como un marcador de actividad de enfermedad en diferentes enfermedades inflamatorias, incluyendo artritis reumatoide.⁴ El INL se ha utilizado como herramienta diagnóstica de ESA, el punto de corte de 3.08 (IC 95 % = 0.940-0.993, $p < 0.001$) tiene sensibilidad de 91.7 %, especificidad de 68.4 % y valor del área bajo la curva de 0.967.⁴ La elevación del INL > 3.08 fue muy frecuente, por

lo que consideramos que el INL puede ser una herramienta accesible y de bajo costo, útil en la práctica clínica e, incluso, podría ser utilizado como marcador de control en el seguimiento del paciente con ESA, combinado con los criterios ya conocidos; sin embargo, falta realizar estudios para sustentar lo anterior.

El objetivo del tratamiento en ESA es inducir la remisión y prevenir las complicaciones. Evitar los efectos adversos del uso prolongado de corticosteroides constituye un reto, por lo que se recomienda no prolongar el uso de estos fármacos por más de seis meses.⁶ La duración del tratamiento depende del curso clínico y la intensidad de la enfermedad; más de 50 % de los pacientes ameritan corticosteroides.⁹ En esta serie solo dos pacientes fueron tratados con antiinflamatorio no esteroideo (AINE); sin embargo, solo entre 7 y 15 % de los pacientes responden a estos.⁶ Las opciones terapéuticas en casos de recaída son los fármacos modificadores de la enfermedad como metotrexato, con resultados en síntomas articulares, inhibidores del factor de necrosis tumoral, inhibidores de las interleucinas 1 y 6, con eficacia obtenida hasta 28 meses; también se ha informado el uso de rituximab.⁷

La elección de la terapia con agentes biológicos depende de los fenotipos de la enfermedad; la forma sistémica tiene mejor respuesta con anakinra y la forma articular crónica, con tocilizumab.⁹ Los agentes biológicos consiguen remisión clínica, normaliza-

ción de los marcadores de laboratorio, de la proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, recuento de leucocitos y niveles de ferritina sérica, así como la reducción gradual de los corticosteroides.^{6,10} La combinación de tratamiento más usada en esta serie fue con corticosteroide y metotrexato, como lo reportan series griegas y españolas.⁶ Solo siete pacientes ameritaron tratamiento con terapia biológica con tocilizumab, uno de los cuales recibió tocilizumab, que fue necesario suspender por hipersensibilidad.

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad inmediata y tardía asociadas al uso de tocilizumab, como anafilaxia a los 20 minutos de la administración, reportada en 0.13 % por autores japoneses. También se han informado manifestaciones cutáneas en 1.4 %, desde eritrodermia, vasculitis, síndrome de DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), rash psoriasiforme y síndrome de Stevens-Johnson, todas mediadas por IgE.

Los juveniles, la actividad de la enfermedad y haber recibido fármacos modificadores de la enfermedad son características comunes en los pacientes que presentaron anafilaxia.¹⁰

Conclusión

En la atención de pacientes con fiebre de origen desconocido debe sospecharse ESA ante la presencia de fiebre, rash, artralgias, hiperferritinemia e INL > 3.08.

Referencias

1. Wang MY, Jia JC, Yang CD, Hu, QY. Pathogenesis, disease course, and prognosis of adult-onset Still's disease: an update and review. *Chin Med J*. 2019;132(23):2856-2864. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000538
2. Fautrel B, Le Moél G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2001;28(2):322-329. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/jrheum/28/2/322.full.pdf>
3. Crispin JC, Martínez-Baños D, Alcocer-Varela J. Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(6):331-337. DOI: 10.1097/01.md.0000188009.47085.76
4. Seo JY, Suh CH, Jung JY, Kim AR, Yang JW, Kim HA. The neutrophil-to-lymphocyte ratio could be a good diagnostic marker and predictor of relapse in patients with adult-onset Still's disease: A STROBE-compliant retrospective observational analysis. *Medicine*, 2017;96(29):e7546. DOI: 10.1097/MD.00000000000007546
5. Casarrubias-Ramírez M, Alfaro-Mejía JA, de Santiago-Leaños J, Mendoza-Álvarez SA, Pineda-Galindo LF, Vera-Lastra OL. Fiebre de origen oscuro, comparación de dos series con 26 años de diferencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(S1):6-17. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457744941002>

6. Kim YJ, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Clinical features and prognosis in 82 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):28-33.
7. Wang Y, Hunt K, Nazareth I, et al Do men consult less than women? An analysis of routinely collected UK general practice data *BMJ Open.* 2013;3:e003320. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003320
8. Hu QY, Zeng T, Sun CY, Luo CN, Liu S, Ding TT, et al. Clinical features and current treatments of adult-onset Still's disease: a multicentre survey of 517 patients in China. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(6):52-57.
9. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):564-572. DOI: 10.1136/ard.2005.042143
10. Park EH, Lee EY, Shin K, Kim HA. Tocilizumab-induced anaphylaxis in patients with adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis: a case- based review. *Rheumatol Int.* 2020;40(5):791-798. DOI: 10.1007/s00296-019-04456-9

Recurrent peripheral facial nerve palsy

Parálisis facial periférica recurrente

Belén Gómez-González,¹ Javier González-García,¹ Ángela Gómez-Farpón,² Rafael Pardo-De la Vega,¹ Julio Félix-Muñiz,³ Begoña Fernández-Martínez,¹ Ana González-Acero,¹ Francisco Álvarez-Caro¹

Abstract

Background: Melkersson-Rosenthal syndrome is a rare disorder that is characterized, in its full form, by recurrent facial nerve palsy, fissured tongue, and oro-facial edema. Most cases present as oligosymptomatic or monosymptomatic forms. Its etiology is still unknown and its course is chronic and it may be progressive.

Case report: We present the case of a nine-year-old girl with recurrent episodes of peripheral facial nerve palsy. During the study, lip edema, benign migratory glossitis, and angular cheilitis were observed, which is why a clinical diagnosis of Melkersson-Rosenthal syndrome was made.

Conclusions: This syndrome must be considered in the differential diagnosis with the presence of acute peripheral facial nerve palsy and/or facial edema due to its behavior and progressive evolution.

Key words: Facial palsy; Fissured tongue; Angular cheilitis

Este artículo debe citarse como: Gómez-González B, González-García J, Gómez-Farpón Á, Pardo-De la Vega R, Félix-Muñiz J, Fernández-Martínez B, et al. Parálisis facial periférica recurrente. Rev Alerg Mex. 2020;67(4):421-424

ORCID

Belén Gómez-González, 0000-0003-1372-3809; Javier González-García, 0000-0002-3747-9727; Ángela Gómez-Farpón, 0000-0001-6819-6837; Rafael Pardo-De la Vega, 0000-0002-6855-6158; Julio Félix-Muñiz, 0000-0002-1440-7237; Begoña Fernández-Martínez, 0000-0001-8055-1395; Ana González-Acero, 0000-0002-0207-8384; Francisco Álvarez-Caro, 0000-0003-3049-960X

¹Hospital Universitario de Cabueñes, Servicio de Pediatría, Gijón, España

²Hospital Universitario Central de Asturias, Servicio de Cirugía Pediátrica, Oviedo, España

³Hospital Universitario de Cabueñes, Servicio de Otorrinolaringología, Gijón, España

Correspondencia: Belén Gómez González.
belengomezglez@gmail.com

Recibido: 2020-07-17

Aceptado: 2020-09-01

DOI: 10.29262/ram.v67i4.791



Resumen

Antecedentes: El síndrome de Melkersson-Rosenthal es una entidad poco frecuente caracterizada, en su forma completa, por parálisis facial recurrente, lengua fisurada y edema orofacial. La mayoría de los casos se presentan como formas oligosintomáticas y monosintomáticas. Su etiología es aún desconocida y tiene un curso crónico que puede ser progresivo.

Caso clínico: Presentamos el caso de una niña de nueve años de edad con episodios recurrentes de parálisis facial periférica. Durante su estudio se observó edema labial, glositis migratoria benigna y queilitis angular, por lo que se formuló el diagnóstico clínico de síndrome de Melkersson-Rosenthal.

Conclusión: Debemos considerar este síndrome dentro del diagnóstico diferencial ante la presencia de parálisis facial periférica recurrente o edema facial, debido a su comportamiento y evolución progresiva.

Palabras clave: Parálisis facial; Lengua fisurada; Queilitis angular

Abreviaturas y siglas

SMR, síndrome de Melkersson-Rosenthal

Antecedentes

El síndrome de Melkersson-Rosenthal (SMR) es una entidad clínica poco frecuente de etiología desconocida, caracterizada por tres signos clínicos: parálisis facial idiopática recurrente, lengua fisurada y edema orofacial.

La aparición de la tríada clásica es infrecuente (aproximadamente en un tercio de los casos); por lo general se diagnostican formas oligosintomáticas o monosintomáticas de la enfermedad.¹

La forma monosintomática más común se conoce como queilitis granulomatosa de Meischer y se presenta con edema labial recurrente, de uno o ambos labios, que puede llegar a ser persistente.

El SMR fue descrito por primera vez en 1928 por Melkersson, quien describió episodios recurrentes de parálisis facial acompañados de edema facial. En 1931, Rosenthal añadió la presencia de lengua fisurada entre las características más importantes de este trastorno.²

Se han propuesto diferentes mecanismos patogénicos, tales como hipersensibilidad a alimentos, interacción con agentes infecciosos que la activan o atopia; sin embargo, su etiología es aún incierta.³

A continuación se describe el caso de una niña afectada por este síndrome.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de nueve años que fue ingresada a urgencias pediátricas por un episodio de parálisis facial aguda izquierda periférica. Entre sus antecedentes médicos destacó la presencia de alergias (a ácaros, epitelio de gato, gramíneas y kiwi) y asma bien controlada, sin tratamiento preventivo. Se administró tratamiento con corticoides orales, tras los cuales hubo mejoría. Seis meses después fue valorada nuevamente por un episodio de características similares que le imposibilitaba cerrar el ojo izquierdo y reducía la movilidad de la hemicara izquierda (grado IV según la escala House-Brackmann, figura 1). No se informaron antecedentes infecciosos, traumáticos o de familiares que hubieran padecido episodios similares.

En la exploración física detallada se observó lengua fisurada con marcados surcos transversales, macroglosia y edema labial discreto; asimismo, se comprobó queilitis angular (figura 2). La paciente no presentó aftas ni otras lesiones en la mucosa oral. El resto de la exploración física, incluyendo la exploración neurológica, fue normal.

Se solicitaron análisis complementarios, entre los que se incluyeron hemograma, bioquímica y estudio de C1 inhibidor; los resultados no mostraron



Figura 1. Parálisis facial izquierda con desviación de la comisura labial.



Figura 2. Lengua depapilada, con presencia de surcos transversales en dorso, compatibles con lengua fisurada. Discreta macroglosia y leve edema de hemilabio superior izquierdo.

alteraciones ni resultados serológicos de *Borrelia burgdorferi*; además, se descartó infección por virus de la inmunodeficiencia humana, *Mumps orthorubulavirus* (parotiditis), citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y herpesvirus tipos 1 y 2. Debido al cuadro clínico se diagnosticó SMR.

Ante nuevo episodio se inició un ciclo de corticoides orales en esquema descendente durante tres semanas, con el cual hubo mejoría progresiva. Se solicitó estudio neurofisiológico en el que, pasados cinco meses, se apreció el comienzo de la reinervación. De igual forma se inició rehabilitación coadyuvante.

En cuanto al seguimiento posterior, la paciente no presentó nuevos episodios y la recuperación era completa al momento de este informe.

Conclusiones

El SMR no es frecuente en los niños. Se estima que su prevalencia es de aproximadamente 0.08 % en la población general, aunque probablemente esté infradiagnosticado.⁴ Afecta de forma similar a uno y otro sexo, aunque con ligero predominio en las mujeres; generalmente se presenta en la segunda década de la vida.

Su etiología continúa siendo desconocida. Se han postulado teorías en relación con la autoinmunidad, agentes infecciosos (tales como *Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium tuberculosis*, herpesvirus y

espiroquetas), antecedentes personales de alergias, así como causas genéticas. En este sentido, existe un solapamiento entre el SMR, la enfermedad de Crohn y la sarcoidosis. En algunos casos por estudios histológicos se ha observado la misma reacción granulomatosa en las tres entidades.⁵

El cuadro clínico completo se manifiesta en aproximadamente un tercio de los casos y las formas oligosintomáticas y monosintomáticas son las más frecuentes. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de la aparición secuencial de los signos y síntomas, por lo que el seguimiento resulta imprescindible. En las formas oligosintomáticas, la manifestación más común es la queilitis granulomatosa de Meischer, que consiste en la tumefacción labial que afecta de forma característica al labio superior.⁶ Habitualmente la duración es de horas a días, con resolución completa de manera inicial, aunque puede hacerse persistente y dolorosa. También puede presentarse descamación, fisuración en comisuras, grietas o quemazón.

La parálisis facial es indistinguible de la parálisis de Bell o parálisis idiopática.⁷ Puede ser unilateral o bilateral, parcial o completa. En la literatura están descritas parálisis alternas y homolaterales en cada episodio. La parálisis de Bell recurre en menos

de 10 % de los casos, mientras que en el SMR ocurre en la mayoría de los sujetos.

En los pacientes pediátricos con SMR se han descrito síntomas como acúfenos, migraña o disgeusia, con afectación ocasional de otros nervios craneales. El diagnóstico es eminentemente clínico; ante duda para establecerlo de esta forma se deberá realizar biopsia de la región afectada para la confirmación anatomopatológica.

Si bien no se dispone de guías clínicas específicas respecto al tratamiento, se han realizado distintas

aproximaciones terapéuticas. En ocasiones hay recuperación espontánea del episodio, pero se recomienda optar por iniciar el tratamiento con corticoides, ya sea aplicados directamente a las lesiones o administrados de forma sistémica. Se han propuesto otras opciones terapéuticas en las que se adiciona minociclina, agentes antivirales o gammaglobulinas intravenosas, aunque son necesarios nuevos estudios para valorar la eficacia de estos. En los casos resistentes a tratamiento médico puede ser necesario plantear la descompresión quirúrgica del nervio facial.

Referencias

1. Wehl G, Rauchenzauner M. A systematic review of the literature of the three related disease entities cheilitis granulomatosa, orofacial granulomatosis and Melkersson-Rosenthal syndrome. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):196-203. DOI: 10.2174/1573396314666180515113941.
2. Kakimoto C, Sparks C, White AA. Melkersson-Rosenthal syndrome: a form of pseudoangioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(2):185-189. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60643-6.
3. Jamil RT, Agrawal M, Gharbi A, Sonthalia S. Cheilitis granulomatosa [Internet]. EE. UU.: StatPearls Publishing; 2021. Statpearls. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470396/>
4. Ziem PE, Pfrommer C, Goerd S, Orfanos CE, Blume-Peytavi U. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: a challenge in differential diagnosis and treatment. *Br J Dermatol.* 2000;143(4):860-863. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03791.x
5. Bordino L, Juchli ML, Fernández M, Fitz-Maurice MA, Martins A, Ramírez ZE, et al. Melkersson Rosenthal syndrome. Report of two pediatric cases. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(4):e224-227. DOI: 10.5546/aap.2016.e224.
6. Martínez-Menchón T, Mahiques L, Pérez-Ferriols A, Febrer I, Vilata JJ, Fortea JM, et al. Síndrome de Melkersson-Rosenthal. *Actas Dermosifiliogr.* 2003;94(3):180-183. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=13045979>
7. Savasta S, Rossi A, Foadelli T et al. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: report of three paediatric cases and a review of the literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(7):1289. DOI: 10.3390/ijerph16071289