

Frecuencia de reacciones adversas a sulfametoxazol con trimetoprima y factores de riesgo en pacientes con VIH

María del Carmen Martínez-Martínez et al.

Angioedema hereditario en Costa Rica

Alberto Josué Alfaro-Munillo et al.

Actividad de la urticaria crónica espontánea en pacientes eutiroideos versus hipotiroideos

Diana Andrea Herrera-Sánchez et al.

Reactividad a antígenos del microbioma de vías respiratorias en pacientes con enfermedad alérgica respiratoria

Daniel Trejo-Tapia et al.

Emolientes: beneficios, elementos clave y aplicación clínica

Gloria Gil-Castaño et al.

Conceptos generales de las inmunodeficiencias humorales

María Guadalupe Velásquez-Ortiz et al.

Sesgos en los estudios de pruebas de diagnóstico: implicación en la estimación de la sensibilidad y especificidad

Mario Enrique Rendón-Macias et al.

Aneurismas coronarios gigantes en lactante con síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki

Miguel García-Domínguez et al.

Síndrome hemofagocítico asociado a linfoma de Hodgkin e infección por virus Epstein-Barr. Reporte de caso

Maura Noyola-García et al.

Provocación farmacológica para identificar alternativas analgésicas en infante con síndrome de Stevens-Johnson por ibuprofeno-acetaminofén

Steven Abreu et al.

El doctor Ernesto Guevara antes de ser el "Che Guevara". Su trabajo en el Hospital General de México

Guillermo Velázquez-Sámano et al.

Precauciones logísticas para la preparación y administración de inmunoterapia con alérgenos durante la pandemia de COVID-19 en México

Désirée Larenas-Linnemann et al.

CMICA

Presidente

Dr. Eric Andrés Martínez Infante

Vicepresidente

Dr. Elías Medina Segura

Secretaria

Dra. Norma Eugenia Martínez Jiménez

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. Martin Bozzola
Asociación Argentina de Alergia e Inmunopatología

Brasil

Dr. Dirceu Solé
Associação Brasileira de Alergia
e Inmunopatología

Dr. Antonio Condino Neto
Universidade de São Paulo

Chile

Dra. Paula Duarte.
Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Colombia

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

Cuba

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

Ecuador

John Zambrano Haboud
Sociedad Ecuatoriana de Alergia Asma e Inmunología

España

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

Dra. Monserrat Fernández Rivas

Hospital Clínico San Carlos

Dr. Antonio Nieto

Hospital La Fe

Estados Unidos

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

Comité editorial nacional

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



Panamá

Dr. Paulo Barrera
Asociación Panameña de
Alergología e Inmunología Clínica

Paraguay

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

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e
Inmunología

Dr. Ricardo Meza Brítez

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e
Inmunología

Perú

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

Portugal

Mário Morais-Almeida
Sociedad Portuguesa de
Alergología e Inmunología
Clínica

República Dominicana

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

Uruguay

Dr. Juan Francisco Schuhl
Sociedad Uruguaya de Alergología

Venezuela

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

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

Revista Alergia México, año 67, núm. 1, enero-marzo 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.

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

Contents

Original articles

- 96 The frequency of adverse reactions to sulfamethoxazole with trimethoprim and risk factors in HIV patients**
María del Carmen Martínez-Martínez, María del Rocío Hernández-Morales, Eleazar Mancilla-Hernández
- 102 Hereditary angioedema in Costa Rica**
Alberto Josué Alfaro-Murillo, Mario Martínez-Alfonso, José Castro-Cordero, María Paz León-Bratti, Gabriela Ivankovich-Escoto, 4 María del Rosario Espinoza-Mora
- 112 Activity of chronic spontaneous urticaria in euthyroid vs hypothyroid patients**
Diana Andrea Herrera-Sánchez, Fabián Eduardo Álvarez-Chávez, Patricia María O'Farrill-Romanillos
- 119 Reactivity to antigens of the microbiome of the respiratory tract in patients with respiratory allergic diseases**
Daniel Trejo-Tapia, Martha Marcela Henández-Ortega, Lourdes Valadez-Carmona, Diana Berenice Ochoa-Juárez, María Antonieta Suárez-Souto, Luis Trejo Gómez-Orozco

Review article

- 128 Emollients: benefits, key elements, and clinical application**
Gloria Gil-Castaño, Ricardo Cardona

Immunology

- 142 General concepts of humoral immune deficiencies**
María Guadalupe Velásquez-Ortiz, Patricia O'Farrill-Romanillos, Laura Berrón-Ruiz

Research methodology

- 165 Biases in diagnostic test studies: impact on estimating sensitivity and specificity**
Mario Enrique Rendón-Macias, María Valenzuela, Miguel Ángel Villasis-Keever

Case reports

- 174 Giant coronary aneurysms in infant with Kawasaki disease shock syndrome**
Miguel García-Domínguez, David Riviera-Navarro, José Quibrera, Giordano Pérez-Gaxiola
- 183 Hemophagocytic syndrome associated with Hodgkin lymphoma and Epstein-Barr virus infection. A case report**
Maura Noyola-García, Ricardo Daniel González-Ríos, Arturo Olascoaga-Lugo, Marco Antonio Rodríguez-Florido, Brenda Lorena Rubio-Anguiano
- 189 Drug provocation tests to identify analgesic alternatives for an infant with Stevens-Johnson syndrome caused by ibuprofen-acetaminophen**
Steven Abreu, Iris Yansa Castelblanco-Arango, Paola Andrea Gómez-Pineda, Ricardo Cardona

Letters to the editor

- 196 Doctor Ernesto Guevara before he became "El Che Guevara". His work in the General Hospital of Mexico**
Guillermo Velázquez-Sámano, Alejandro Hernández-Solis, Raúl Cicero-Sabido
- 199 Logistic precautions in preparation and administration of allergen immunotherapy during the COVID-19 pandemic in Mexico**
Désirée Larenas-Linnemann, Blanca E. del Río-Navarro, Jorge Luna-Pech, Elsy M. Navarrete-Rodríguez, César Fireth Pozo-Beltrán, Alfredo Arias-Cruz, María del Carmen Costa-Domínguez, Mónica Rodríguez-González, María Virginia Blandón-Vijil, Alan Estrada-Cardona, José E. Gereda, José Antonio Ortega-Martell, Noel Rodríguez-Pérez, María Isabel Rojo-Gutiérrez, Francisco Javier Espinosa-Rosales, Eric A. Martínez-Infante

Contenido

Artículos originales

- 96 Frecuencia de reacciones adversas a sulfametoxazol con trimetoprima y factores de riesgo en pacientes con VIH**
María del Carmen Martínez-Martínez, María del Rocío Hernández-Morales, Eleazar Mancilla-Hernández
- 102 Angioedema hereditario en Costa Rica**
Alberto Josué Alfaro-Murillo, Mario Martínez-Alfonso, José Castro-Cordero, María Paz León-Bratti, Gabriela Ivankovich-Escoto, 4 María del Rosario Espinoza-Mora
- 112 Actividad de la urticaria crónica espontánea en pacientes eutiroideos versus hipotiroideos**
Diana Andrea Herrera-Sánchez, Fabián Eduardo Álvarez-Chávez, Patricia María O'Farrill-Romanillos
- 119 Reactividad a antígenos del microbioma de vías respiratorias en pacientes con enfermedad alérgica respiratoria**
Daniel Trejo-Tapia, Martha Marcela Henández-Ortega, Lourdes Valadez-Carmona, Diana Berenice Ochoa-Juárez, María Antonieta Suárez-Souto, Luis Trejo Gómez-Orozco

Artículo de revisión

- 128 Emolientes: beneficios, elementos clave y aplicación clínica**
Gloria Gil-Castaño, Ricardo Cardona

Inmunología

- 142 Conceptos generales de las inmunodeficiencias humorales**
María Guadalupe Velásquez-Ortiz, Patricia María O'Farrill-Romanillos, Laura Berrón-Ruiz

Metodología de la investigación

- 165 Sesgos en los estudios de pruebas de diagnóstico: implicación en la estimación de la sensibilidad y especificidad**
Mario Enrique Rendón-Macias, María Valenzuela, Miguel Ángel Villasis-Keever

Casos clínicos

- 174 Aneurismas coronarios gigantes en lactante con síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki**
Miguel García-Domínguez, David Riviera-Navarro, José Quibrera, Giordano Pérez-Gaxiola
- 183 Síndrome hemofagocítico asociado a linfoma de Hodgkin e infección por virus Epstein-Barr. Reporte de caso**
Maura Noyola-García, Ricardo Daniel González-Ríos, Arturo Olascoaga-Lugo, Marco Antonio Rodríguez-Florido, Brenda Lorena Rubio-Anguiano
- 189 Provocación farmacológica para identificar alternativas analgésicas en infante con síndrome de Stevens-Johnson por ibuprofeno-acetaminofén**
Steven Abreu, Iris Yansa Castelblanco-Arango, Paola Andrea Gómez-Pineda, Ricardo Cardona

Cartas al editor

- 196 El doctor Ernesto Guevara antes de ser el "Che Guevara". Su trabajo en el Hospital General de México**
Guillermo Velázquez-Sámano, Alejandro Hernández-Solis, Raúl Cicero-Sabido
- 199 Precauciones logísticas para la preparación y administración de inmunoterapia con alérgenos durante la pandemia de COVID-19 en México**
Désirée Larenas-Linnemann, Blanca E. del Río-Navarro, Jorge Luna-Pech, Elsy M. Navarrete-Rodríguez, César Fireth Pozo-Beltrán, Alfredo Arias-Cruz, María del Carmen Costa-Domínguez, Mónica Rodríguez-González, María Virginia Blandón-Vijil, Alan Estrada-Cardona, José E. Gereda, José Antonio Ortega-Martell, Noel Rodríguez-Pérez, María Isabel Rojo-Gutiérrez, Francisco Javier Espinosa-Rosales, Eric A. Martínez-Infante

The frequency of adverse reactions to sulfamethoxazole with trimethoprim and risk factors in HIV patients

Frecuencia de reacciones adversas a sulfametoxazol con trimetoprima y factores de riesgo en pacientes con VIH

María del Carmen Martínez-Martínez,¹ María del Rocío Hernández-Morales,² Eleazar Mancilla-Hernández³

Abstract

Background: Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) is the long-term use antimicrobial of choice in the prevention and treatment of opportunistic germs in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in whom the frequency of ADR (adverse drug reactions) is of 30% to 50 %.

Objective: To determine the adverse reactions to TMP-SMZ and their risk factors in AIDS patients.

Methods: The patients included in the study were older than 18 years of age, admitted from January 2018 to May 2019 with a confirmed diagnosis of HIV, and had had adverse drug reactions; 319 files were reviewed.

Results: A frequency of 13.16 % in adverse reactions was reported; out of 42 patients with ADR, 23 had had ADR to TMP-SMZ (54.76 %). The highest rate of adverse reactions was represented by a rash, with 56.5 %, followed by angioedema, with 21.73 %, and nettle rash, with 17.39 %. The risk factors were: infectious comorbidity (OR = 2.6) and CD4 count < 100 (OR = 6.9), without statistical significance. The dose of TMP/SMZ was a risk factor (OR = 12.7) with $p = 0.017$.

Conclusions: TMP-SMZ used in AIDS patients reached 54 % of the adverse drug reactions, and the dose of this medication was a risk factor.

Key words: Adverse drug reactions; Trimethoprim-sulfamethoxazole; Acquired immunodeficiency syndrome

Este artículo debe citarse como: Martínez-Martínez MC, Hernández-Morales MR, Mancilla-Hernández E. Frecuencia de reacciones adversas a sulfametoxazol con trimetoprima y factores de riesgo en pacientes con VIH. Rev Alerg Mex. 2020;67(2):96-101

ORCID

María del Carmen Martínez-Martínez, 0000-0001-8305-5530;

María del Rocío-Hernández-Morales, 0000-0002-5779-138X; Eleazar Mancilla-Hernández, 0000-0001-9870-8039

¹Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Medicina, Puebla, México

²Secretaría de Salud, Hospital General de Puebla, Puebla, México

³Centro de Investigación en el Área de la Salud, Puebla, México

Correspondencia: María del Carmen Martínez-Martínez.
ciaic.puebla@gmail.com

Recibido: 2019-09-04

Aceptado: 2020-01-30

DOI: 10.29262/ram.v67i2.670



Resumen

Antecedentes: Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) es el antimicrobiano de elección y de uso prolongado en la prevención y tratamiento de infecciones por gérmenes oportunistas en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), en quienes la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos es de 30 a 50 %.

Objetivo: Determinar las reacciones adversas a TMP-SMZ y sus factores de riesgo en pacientes con sida.

Métodos: Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de infección por VIH y que presentaron reacción adversa a fármacos, de enero de 2018 a mayo de 2019. Se revisaron 319 expedientes.

Resultados: Se reportó 13.16 % de reacciones adversas; de 42 pacientes con reacciones adversas a medicamentos, 23 fueron a TMP-SMZ (54.76 %). El rash representó 56.5 % de las reacciones adversas, el angioedema 21.73 % y la urticaria 17.39 %. Los factores de riesgo fueron la comorbilidad infecciosa (RM = 2.6) y la cuenta de CD4 < 100 (RM = 6.9), sin significación estadística; la dosis de TMP-SMZ fue un factor de riesgo (RM = 12.7), con $p = 0.017$.

Conclusiones: El TMP-SMZ en los pacientes con sida ocasionó 54 % de las reacciones adversas a medicamentos y la dosis fue un factor de riesgo.

Palabras clave: Reacciones adversas a los medicamentos; Trimetoprim con sulfametoxazol; Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Abreviaturas y siglas

ARV, antirretroviral

DFH, difenilhidantoína

RAM, reacción adversa a medicamentos

sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TMP-SMZ, trimetoprima-sulfametoxazol

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana

Antecedentes

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), cuyo cuadro fue descrito hace tres décadas. En 2016, un millón de personas fallecieron en el mundo por causas relacionadas con este virus. A finales de ese año había aproximadamente 36.7 millones de personas infectadas en el planeta y se produjeron 1.8 millones de nuevas infecciones.^{1,2,3}

En México, las cifras de personas con diagnóstico de sida de acuerdo con el Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el sida desde 1983 a 2019 fue de 207 369 casos. Los estados de la república con mayor índice de casos de VIH fueron Quintana Roo, Campeche Yucatán, Veracruz, Tabasco y los estados con mayor incidencia de sida fueron Campeche, Quintana Roo, Yucatán, Morelos y Baja California Sur.⁴ Más de 80 % de los

adultos infectados en el mundo con VIH-1 se debe a la exposición de las superficies de las mucosas y 20 % a inoculación percutánea o intravenosa.⁵ Las células infectadas por el virus son los linfocitos; se ha demostrado que los linfocitos T CD8 descienden en paralelo a los linfocitos T CD4 y su reducción está relacionada con la progresión a sida.⁶ La desaparición de los linfocitos T CD4 TH1 y TH17 responsables de activar macrófagos y neutrófilos permite la adquisición de infecciones intracelulares oportunistas características del sida (fúngicas y bacterianas).^{7,8,9} Los Centers for Disease Control de Estados Unidos clasifican la infección por VIH según el recuento absoluto de CD4:

- Etapa 0, infección temprana.
- Etapa 1, CD4 > 500 células/mL.
- Etapa 2, CD4 200-499 células/mL.
- Etapa 3, CD4 < 200 células/mL.

Las categorías clínicas se agrupan en A, B y C, la última es la de mayor gravedad.¹⁰ La profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) se ha utilizado desde los inicios de la epidemia para prevenir infecciones como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en personas infectadas por el VIH y sirve para prevenir y tratar diversas infecciones bacterianas, fúngicas y protozoarias.¹¹ El TMP-SMZ se asocia con reacciones de hipersensibilidad en 1 a 3 % de la población general; existen estudios que reportan que en pacientes con infección por VIH, la frecuencia es mucho mayor, aproximadamente de 30 % en quienes reciben dosis profilácticas y hasta de 50 % en quienes reciben dosis para tratamiento de infecciones oportunistas.¹²

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad al TMP-SMZ en pacientes infectados por VIH varía en relación con los niveles de linfocitos CD4, con un descenso en la incidencia de reacciones asociado a cifras muy altas o extremadamente bajas de linfocitos CD4. El sexo masculino y la raza blanca también parecen incrementar el riesgo de reacciones.¹² Se ha encontrado que una relación CD4:CD8 > 0.1 y el tratamiento durante < 14 días pueden ser factores predictivos independientes de hipersensibilidad.¹³

También se ha descrito que un recuento bajo de células CD4 al inicio del estudio y el uso de terapia antirretroviral antes de comenzar la profilaxis de TMP-SMZ en pacientes infectados por VIH pueden ser predictores de reacciones adversas a medicamento (RAM).¹⁴ De igual forma, se menciona que la dosis de TMP-SMZ puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de RAM. Sin embargo, el factor de riesgo para presentar reacciones adversas atribuibles a TMP-SMX sigue siendo poco conocido.

El objetivo del presente trabajo es determinar las reacciones adversas a TMP-SMZ y sus factores de riesgo en pacientes con sida.

Métodos

Estudio descriptivo y analítico observacional comparativo, retrospectivo y transversal, en el que se revisaron los expedientes de pacientes con sida atendidos en el Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención del Sida de Puebla. Se incluyeron pacientes > 18 años ingresados en el Centro durante 2018 quienes tuvieron diagnóstico confirmado de

VIH y que presentaron RAM entre enero de 2018 y mayo de 2019, incluso quienes reportaran específicamente reacciones por TMP-SMZ. Se capturaron las siguientes variables: edad, sexo, conteo de CD4, categoría clínica de infección, preferencia sexual, reacciones adversas a otros fármacos, además de TMP-SMZ, tipo de RAM, temporalidad de la RAM y comorbilidades.

Se obtuvieron promedios, desviación estándar, razón de momios (RM), U de Mann-Whitney, chi cuadrada y regresión logística binaria.

Resultados

Se revisaron 319 expedientes de pacientes > 18 años ingresados durante 2018, en quienes se reportó una frecuencia de reacciones adversas de 13.16 %, que correspondió a 42 pacientes. Los fármacos causantes de dichas reacciones se muestran en la figura 1.

De los 42 pacientes que presentaron RAM, 23 fueron a TMP-SMZ (54.76 %), todos pertenecientes al sexo masculino, cuatro de ellos (20.83 %) presentaron reacciones adversas a otros fármacos. El promedio de edad en los pacientes que desarrollaron reacciones adversas a TMP-SMZ fue de 29.43 ± 7.1 años, la mediana de 29 años y una tendencia polimodal; 23 años fue la moda más pequeña; el intervalo fue de 22 a 51 años. La distribución de las edades en este grupo fue normal ($p = 0.407$) con la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. De los 23 pacientes, se registró que 15 (75 %) eran homosexuales, tres pacientes (13 %) heterosexuales, dos pacientes (8 %) bisexuales y uno (4 %) transexual (figura 2).

Las reacciones adversas registradas se presentan en la figura 3, donde se muestra que el rash representó 56.5 %, el angioedema 21.73 % y la urticaria 17.39 %.

De los 23 pacientes que presentaron reacciones adversas por TMP-SMZ, solo 15 fueron incluidos para la valoración de factores de riesgo porque tenían la determinación de los niveles de CD4 en el momento de la reacción adversa; fueron contrastados con 15 pacientes con sida sin reacciones adversas a TMP-SMZ.

Se compararon las características de los grupos con y sin reacciones adversas por TMP-SMZ en casos y controles, respectivamente (cuadro 1), los cuales fueron comparables en sus características; se obtuvo una $p > 0.05$ en cada variable, lo que mostró la similitud entre los grupos (cuadro 1).

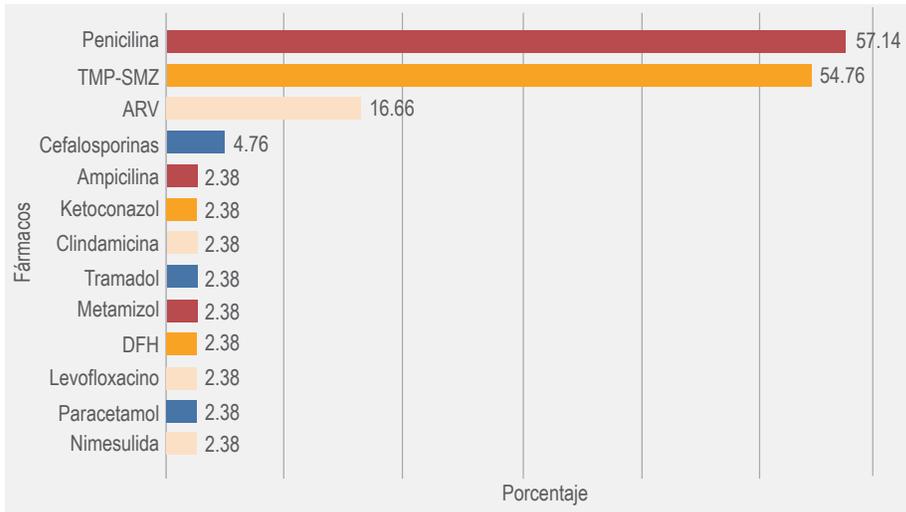


Figura 1. Fármacos asociados con reacciones adversas a medicamentos en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. TMP-SMZ = trimetoprima-sulfametoxazol, ARV = antirretroviral, DFH = difenilhidantoinas (n = 42 pacientes).

Se incluyó el conteo de CD4, la comorbilidad infecciosa y la dosis de TMP-SMZ para determinar si eran factores de riesgo para reacciones adversas por TMP-SMZ en los pacientes con sida (cuadro 2).

Las pruebas ómnibus del coeficiente del modelo mediante chi cuadrada indicaron que el modelo como grupo tuvo un aporte significativo en la predicción de reacciones adversas a TMP-SMZ, con $p = 0.011$. La R^2 de Nagelkerke mostró que 41.3 % de este bloque de factores aportó a la predicción de reacciones adversas a TMP-SMZ, aunque solo la dosis $> 160/800$ mg tuvo significación estadística ($p < 0.05$).

Discusión

Entre los resultados obtenidos de las RAM en piel, el TMP-SMZ provocó 54.76 % de todas las reacciones en nuestro estudio, ligeramente abajo de las penicilinas; sin embargo, el resultado es muy relevante considerando que el TMP-SMZ es el medicamento de elección en la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas en el paciente con sida y su utilización puede ser muy prolongada. La frecuencia de RAM coincidió con la señalada en la literatura (entre 40 y 60 %).¹⁵

Las características epidemiológicas más frecuentes en los individuos con sida fueron el sexo masculino y la homosexualidad, las cuales no se incluyeron en el estudio de factores de riesgo por estar presentes en forma similar en ambos grupos. Los síntomas clínicos más relevantes observados fueron el rash eritematoso, seguido del angioedema y la urticaria; otros estudios también reportan al rash

cutáneo como la expresión clínica más frecuente en estos casos.¹⁶

En esta investigación se incluyeron dos poblaciones con sida, una con reacciones adversas a TMP-SMZ y la otra sin reacciones adversas a estos medicamentos. Se efectuó un análisis comparativo de características epidemiológicas de ambos grupos en el que se incluyeron edad, sexo y preferencia sexual, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, lo que mostró que eran comparables.

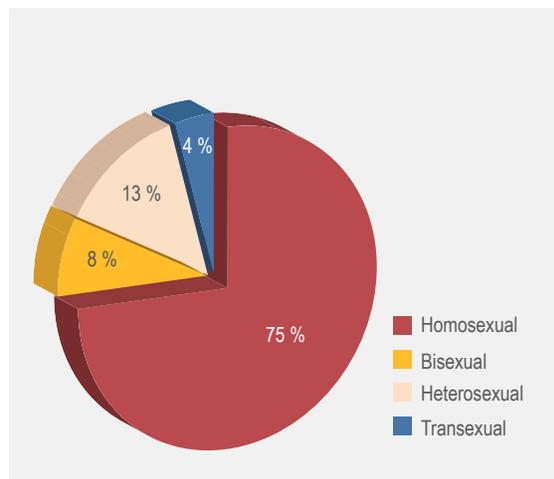


Figura 2. Preferencia sexual en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y reacción adversa a sulfas (n = 23 pacientes)

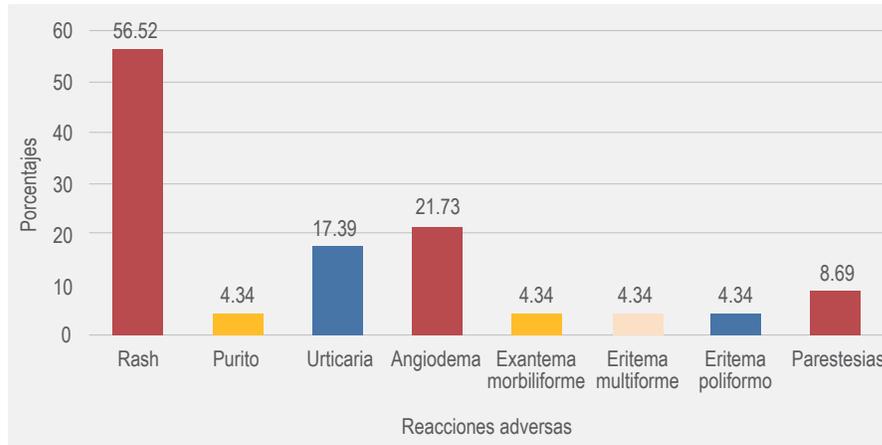


Figura 3. Presentación de reacción adversa a sulfas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (n = 23)

La comorbilidad infecciosa mostró una RM=2.6 y el conteo de CD4 < 100, una RM = 6.9, lo que coincide con los resultados informados en otras publicaciones.¹² Estos dos factores no alcanzaron significación estadística, lo cual se relacionó con el pequeño tamaño de la muestra. Para CD4 se calculó que el tamaño necesario mínimo para alcanzar significación estadística, de acuerdo con la exposición (de 46 % en los casos y 26 % en los controles, con IC 95 % y potencia de 80 %) es de 89 pacientes. Los resultados de CD4 concuerdan con los de Rebaud *et al.* en cuanto a que los niveles bajos se relacionan con más reacciones adversas cutáneas por TMP-SMZ;¹⁷ la dosis fue un factor de riesgo con significación estadística (RM = 12.7), lo que expresa que a mayor dosis, mayor riesgo de reacciones adversas.

Cuadro 1. Comparación de características de pacientes con sida con y sin reacción adversa a trimetoprima-sulfametoxazol

	Con RAM (n = 15)	Sin RAM (n = 15)	p
Edad en años (promedio)	29	32	t = 0.234
	n	n	
Sexo masculino	15	13	
Sexo femenino	0	2	EF = 0.483
Homosexual	12	10	
Heterosexual	3	5	$\chi^2 = 0.409$

EF = prueba exacta de Fisher.

Los resultados concuerdan con los publicados por Chang *et al.*, quienes encontraron una relación de riesgo para reacciones adversas a TMP-SMZ con dosis ≥ 16 mg/kg, con un cociente de riesgo de 3.8 (p = 0.009).¹⁸

Conclusiones

El TMP-SMZ en los pacientes con sida fue la causa de 54 % de las reacciones adversas a medicamentos en nuestro estudio, porcentaje alto y acorde con el reportado en la literatura. Las comorbilidades infecciosas y la población de linfocitos CD4 < 100 mostraron un riesgo de 2.6 y 6.9, respectivamente, sin alcanzar significación debido al tamaño de la muestra; sin embargo, podemos considerarlas como factores de riesgo. Se confirmó que la dosis de TMP-SMZ > 160/800 mg es un factor de riesgo (RM = 12.7) con significación estadística. Es importante ampliar el estudio a más años de seguimiento para obtener un tamaño de muestra que permita detectar los factores de riesgo en sida para reacciones adversas a TMP-SMZ.

Cuadro 2. Factores de riesgo para reacciones adversas a trimetoprima-sulfametoxazol en pacientes con sida

	RM	IC 95 %	p
Comorbilidades*	2.6	0.521-13.60	0.239
CD4 < 100	6.9	0.542-88.0	0.137
Dosis > 160/800 mg	12.7	1.591-102.7	0.017

*Comorbilidades infecciosas. Regresión logística multivariada binaria. RM = razón de momios.

Referencias

1. Esteban CS. VIH: infección aguda, pesquisa y manejo. *Rev Med Clin Condes*. 2014;25(3):419-424. DOI: 10.1016/S0716-8640(14)70058-6
2. Carrillo-Maravilla E, Villegas-Jiménez A. El descubrimiento del VIH en los albores de la epidemia del sida. *Rev Invest Clin*. 2004;56(2):130-133.
3. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Suiza: Estrategia mundial del sector de la salud contra el VIH, 2016-2021; 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250574/WHO-HIV-2016.05-spa.pdf;jsessionid=912DD3394CC0E8804670B87BE6E44A13?sequence=1>
4. Secretaría de Salud/Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y sida/Dirección General de Epidemiología [Internet]. Vigilancia epidemiológica de casos de VIH/sida en México. México: Registro nacional de casos de sida. Actualización al 2do. trimestre del 2019: Documentos; 2019. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/488177/RN_2doTrim_2019.pdf
5. Woodman Z, Williamson C. HIV molecular epidemiology: transmission and adaptation to human populations. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(4):247-252. DOI: 10.1097/COH.0b013e32832c0672
6. Juno JA, Bockel DV, Kent SJ, Kelleher AD, Zaunders JJ, Munier ML. Cytotoxic CD4 T cells-Friend or Foe during viral infection? *Front Immunol*. 2017; 8:19. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00019
7. Sánchez-Martínez A, Perdomo-Celis F, Acevedo-Sáenz L, Rugeles MT, Velilla PA. Cytotoxic CD4 T cells during HIV infection: targets or weapons. *J Clin Virol*. 2019;119:17-23. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.08.004
8. Terrazas-Estrada JJ. A 30 años de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Alerg Mex*. 2011;58(4):205-212. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-a-30-anos-infeccion-por-X0002515111905711>
9. Chevalier MF, Didier C, Girard PM, Manea ME, Campa P, Barré-Sinoussi F, et al. CD4 T-cell responses in primary HIV infection: interrelationship with immune activation and virus burden. *Front Immunol*. 2016;7:1-7. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00395
10. Paul ME, Shearer WT, Kozinetz CA, Lewis DE. Comparison of CD8(+)T-cell subsets in HIV-infected rapid progressor children versus non-rapid progressor children. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):258-264. DOI: 10.1067/mai.2001.117179
11. Sisay M, Bote D, Edessa D, Mengisto G, Amare F, Gashaw T, et al. Appropriateness of cotrimoxazole prophylactic therapy among HIV/AIDS patients in public hospitals in Eastein Ethiopia: a retrospective evaluation of clinical practice. *Front Pharmacol*. 2018;9:727. DOI: 10.3389/fphar.2018.00727
12. Moreno E, Moreno A. Alergia a los fármacos en el paciente con infección por el VIH. Alergia a otros agentes antiinfecciosos poco habituales: antirretrovirales, sulfamidas, antituberculosos y otros. En: *Tratado de Alergología*. España: Ergon; 2019. pp. 1437-1460
13. Carr A, Swanson C, Penny R, Cooper DA. Clinical and laboratory markers of hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and AIDS. *J Infect Dis*. 1993;167(1):180-185. DOI: 10.1093/infdis/167.1.180
14. Veenstra J, Veugelers PJ, Keet IP, van der Ven AJ, Miedema F, Lange JM, et al. Rapid disease progression in human immunodeficiency virus type 1-Infected individuals with adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 1997;24:936-941. DOI: 10.1093/clinids/24.5.936
15. Belchi-Hernández J, Espinosa-Parra FJ. Management of adverse reactions to prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;76(5):355-358. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60037-3
16. Shafer RW, Seitzman PA, Tapper ML. Successful prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia with trimethoprim-sulfamethoxazole in AIDS patients with previous allergic reactions. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1989;2(4):389-393.
17. Rabaud C, Charreau I, Izard S, Raffi F, Meiffredy V, Lepor C, et al. Adverse reactions to cotrimoxazole in HIV-infected patients: predictive factors and subsequent HIV disease progression. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(10):759-764. DOI: 10.1080/003655401317074581
18. Chang HM, Tsai HC, Lee SSJ, Kunin C, Lin PC, Wan SR, et al. High daily doses of trimethoprim/sulfamethoxazole are an independent risk factor for adverse reactions in patients with pneumocystis pneumonia and AIDS. *J Clin Med Assoc*. 2016;79(6):314-319. DOI: 10.1016/j.jcma.2016.01.007

Hereditary angioedema in Costa Rica

Angioedema hereditario en Costa Rica

Alberto Josué Alfaro-Murillo,¹ Mario Martínez-Alfonso² José Castro-Cordero,³ María Paz León-Bratti,¹ Gabriela Ivankovich-Escoto,⁴ María del Rosario Espinoza-Mora⁵

Abstract

Background: Hereditary angioedema is classified as a primary immunodeficiency of the complement system because it is characterized by the absence of C1 esterase inhibitor (C1-INH) and by the periodic edema of any region of the body that involves soft tissue.

Objective: To characterize the adult patients with a confirmed diagnosis of hereditary angioedema who have been treated in the Clinical Allergology Department of Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Methods: The study was retrospective and observational. The information was obtained from the clinical records of the patients with a confirmed diagnosis of hereditary angioedema that were being controlled in the Allergology Department of the "Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social".

Results: A total of 14 patients; seven men and seven women, were identified. The average was of 36.6 years of age. The most frequent clinical manifestations were peripheral edema and abdominal pain. Only three patients presented laryngeal edema at some point in their evolution. 12 cases corresponded to hereditary angioedema type I.

Conclusion: The clinical characteristics of all the documented cases corresponded to those described for this pathology, although only a few patients had a history of severe manifestations.

Key words: Angioedema; Complement C1 esterase inhibitor protein; SERPING1; Bradykinin; Kallikrein

Este artículo debe citarse como: Alfaro-Murillo AJ, Martínez-Alfonso M, Castro-Cordero J, León-Bratti MP, Ivankovich-Escoto G, Espinoza-Mora MR. Angioedema hereditario en Costa Rica. Rev Alerg Mex. 2020;67(2):102-111

ORCID

Alberto Josué Alfaro-Murillo, 0000-0002-0770-3943; Mario Martínez-Alfonso, 0000-0003-2701-3904; José Castro-Cordero, 0000-0001-8441-2309; María Paz León-Bratti, 0000-0002-2865-4474; Gabriela Ivankovich-Escoto, 0000-0001-9675-3143; María del Rosario Espinoza-Mora, 0000-0002-3374-8563

¹Caja Costarricense del Seguro Social, Hospital México, Servicio de Medicina Interna, San José, Costa Rica

²Caja Costarricense del Seguro Social, Hospital México, Servicio de Alergología y Dermatología, San José, Costa Rica

³Caja Costarricense del Seguro Social, Hospital México, Comité de Prevención y Control de Infecciones, San José, Costa Rica

⁴Caja Costarricense del Seguro Social, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera, Departamento de Medicina, San José, Costa Rica

⁵Roche Centroamérica y Caribe, San José, Costa Rica

Correspondencia: Alberto Josué Alfaro-Murillo.
albertoalfarom@hotmail.com

Recibido: 2019-12-12
Aceptado: 2020-03-27
DOI: 10.29262/ram.v67i2.722



Resumen

Antecedentes: El angioedema hereditario se encuentra clasificado como una inmunodeficiencia primaria del sistema de complemento, debido a que se caracteriza por la ausencia de C1 inhibidor esterasa y por edema periódico de cualquier región del cuerpo que involucre tejido blando.

Objetivo: Caracterizar a los pacientes adultos con diagnóstico de angioedema hereditario atendidos en el Servicio de Alergología Clínica del Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo. Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico confirmado de angioedema hereditario que estaban en seguimiento en el Servicio de Alergología del Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social.

Resultados: Se identificaron 14 pacientes, siete hombres y siete mujeres. El promedio de edad fue de 36.6 años. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron edema de extremidades y dolor abdominal. Solo tres pacientes en algún momento durante su evolución presentaron edema laríngeo; 12 casos correspondieron a angioedema hereditario tipo I.

Conclusión: Las características clínicas de todos los casos documentados correspondieron con las descritas para angioedema, aunque solo algunos pacientes contaban con historial de manifestaciones graves.

Palabras clave: Angioedema; Proteína inhibitoria C1 del complemento; SERPING1; Bradicina; Calicreína

Abreviaturas y siglas

AEH, angioedema hereditario

C1-INH, inhibidor de C1 esterasa

LES, lupus eritematoso sistémico

Antecedentes

El angioedema hereditario (AEH) es catalogado como una inmunodeficiencia primaria de complemento, dentro del capítulo VIII de la clasificación vigente de las inmunodeficiencias primarias de la Unión Internacional de las Sociedades de Inmunología (2017).¹

El angioedema es una inflamación episódica del tejido blando que se caracteriza por paso de líquido del compartimento intravascular al extravascular. Su etiología se atribuye a distintas causas, entre ellas las alérgicas son las más frecuentes. De igual forma, puede ser secundario al uso de ciertos fármacos, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, o primario, como en sucede con el AEH.

El AEH se caracteriza por edema periódico no prurítico de las capas profundas de la piel, las mucosas y el tejido blando, principalmente la cara, incluyendo mejillas y tejido periorbitario, así como

también orofaríngeo, vías respiratorias superiores, extremidades superiores e inferiores, genitales e, incluso, tejido mesentérico, explicando en algunos pacientes el intenso dolor abdominal recurrente asociado con esta entidad.²

El AEH es clasificado como una inmunodeficiencia primaria debido a la ausencia o disfunción del inhibidor de C1 esterasa (C1-INH), una proteína plasmática del complemento. La función del C1-INH consiste en inhibir la vía clásica del complemento desde su activación inicial. El C1-INH es el principal inhibidor de varias proteínas del complemento (C1r y C1s) y también inhibe proteasas del sistema de contacto (calicreína plasmática y factor de coagulación XIIa) y la proteína fibrinolítica denominada plasmina.³

La ausencia del C1-INH es secundaria a una mutación con patrón autosómico dominante en el gen *SERPING1*, el cual codifica para la síntesis y el adecuado funcionamiento del C1-INH.⁴

El AEH se clasifica en tipos 1 y 2. Si existe déficit cuantitativo se le denomina angioedema hereditario tipo 1 y si el déficit es cualitativo o de la actividad, se le clasifica como tipo 2. Ambos son causados por alguna de las más de 450 mutaciones autosómicas dominantes en el gen mencionado.⁵ En aproximadamente 20 a 25 % de los pacientes, la causa de la enfermedad es una mutación *de novo* del gen *SERPING1*.⁶

La bradicinina es el mediador primario de la inflamación en el AEH. La bradicinina es un nonapéptido de bajo peso molecular que se genera cuando la caliceína plasmática escinde el quinínogeno de alto peso molecular.⁷ Dicho péptido es metabolizado rápidamente por metaloproteasas endógenas, incluida la enzima convertidora de angiotensina (ECA).⁸ La caliceína plasmática se activa a partir de la precaliceína zimógena inactiva mediante el factor XII. Tanto el factor XII como la caliceína plasmática son inhibidos por el C1-INH, de manera que, tanto en ausencia cuantitativa como cualitativa de C1-INH, la caliceína constantemente favorecerá la síntesis de bradicinina, así como también lo hará el factor XII a través de la activación de precaliceína a caliceína (figura 1).

El diagnóstico de AEH debe ser sospechado cuando un paciente presenta historia recurrente de angioedema. Además de este dato clínico, es neces-

sario indagar si el inicio de los síntomas fue en la niñez o adolescencia y si existe historia familiar de angioedema. Sin embargo, más de 25 % de los casos puede no tener historia familiar. Otras manifestaciones frecuentes en estos individuos son dolor abdominal recurrente, historia de edema de la vía aérea, falla terapéutica al uso de glucocorticoides, antihistamínicos e, incluso, epinefrina durante las exacerbaciones, ausencia de urticaria (aunque la presencia de esta no descarta el diagnóstico) y síntomas prodrómicos previo a las crisis, a expensas de fatiga intensa.^{9,10,11,12}

Para el diagnóstico de AEH es necesario medir los niveles plasmáticos de C4 y realizar la cuantificación plasmática de la proteína C1-INH (prueba cuantitativa), así como la determinación su actividad (prueba cualitativa). En el AEH tipo 1, el cual corresponde aproximadamente a 85 % de los casos,¹³ tanto la concentración como la actividad del C1-INH se encuentran disminuidas. En el AEH tipo 2, la concentración del C1-INH es normal o elevada, pero la actividad se encuentra disminuida.¹³

Respecto al factor C4 del complemento, usualmente se encuentra en concentraciones disminuidas en ambos tipos de AEH; sin embargo, su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico son limitadas.^{14,15,16} Ante la sospecha clínica de la enfermedad en presencia de hipocomplementemia C4 se debe confirmar

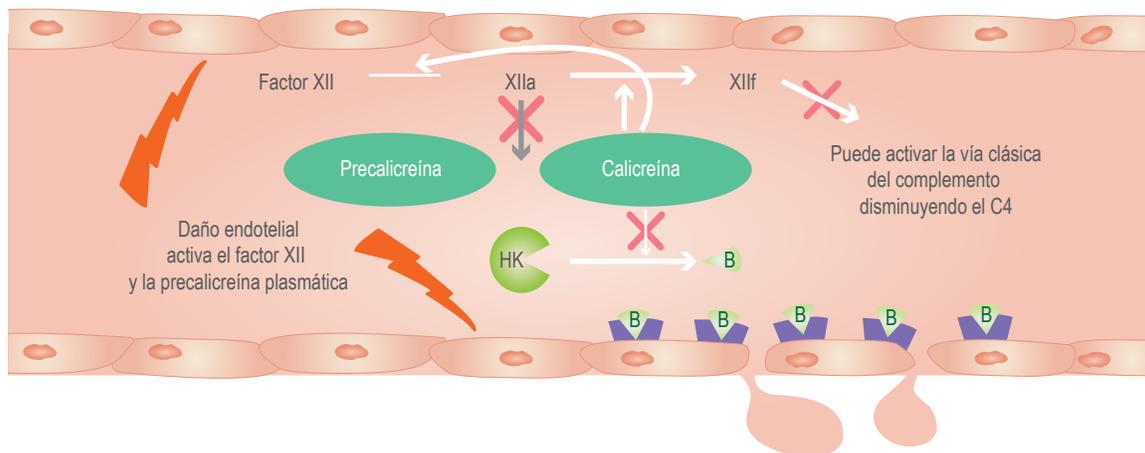


Figura 1. Vía del quinínogeno, precaliceína, caliceína y bradicinina. Se observan los efectos del C1-INH en la inhibición del factor XII, con lo que se evita el paso de la precaliceína a caliceína y el efecto inhibidor de la caliceína, lo que impide la conversión del quinínogeno a bradicinina. XII = factor de Hageman, XIIa = factor XII activado, HK = quinínogeno de alto peso molecular, XIIf = fragmento del factor de Hageman, X = normalmente inhibido por C1-INH, B = bradicinina. Modificado de Macaluso JP. Angioedema hereditario. Buenos Aires: 2019.

el diagnóstico con medición del C1-INH. En casos aislados, el factor C4 puede encontrarse en niveles normales.¹⁷ La fracción C3 del complemento por lo general se mantiene en concentraciones adecuadas.¹³

De acuerdo con lo reportado en la literatura, el diagnóstico de AEH comprende valores de menos de 50 % para la actividad de C1-INH y menos de 50 % para la concentración de C1-INH en comparación con los valores normales.¹⁷ Sin embargo, la mayoría de los pacientes presenta niveles significativamente disminuidos de la actividad del C1-INH, generalmente entre 10 y 37 %.^{2,18} La variabilidad en los niveles de C1-INH entre distintos pacientes con el diagnóstico de AEH podría deberse a las distintas mutaciones del gen *SERPING1*.² El consenso internacional recomienda el tamizaje de todos los niños de familias con historia de AEH, así como de la descendencia de un paciente afectado. Dado que el diagnóstico frecuentemente es tardío, es necesario sospechar la entidad en el contexto de un episodio de obstrucción de vías aéreas superiores en la sala de urgencias, sobre todo en pacientes con historia familiar de angioedema.¹⁹

El AEH es una patología que, dada su baja incidencia de aproximadamente 1 en 50 000 casos,¹³ se clasifica como una enfermedad rara. Hasta la fecha, no existe en Costa Rica ni en América Central un reporte de pacientes con esta enfermedad, ni conocimiento del número de casos ni del comportamiento clínico de los pacientes con esta inmunodeficiencia primaria de complemento.

El objetivo del presente estudio fue caracterizar a los pacientes adultos con diagnóstico de AEH atendidos en el Servicio de Alergología Clínica del Hospital México de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Métodos

El estudio fue observacional retrospectivo. Se revisaron todos los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de AEH. La revisión se realizó entre octubre y noviembre de 2018. Los criterios de inclusión fueron ser mayor de 13 años, contar con seguimiento en el Servicio de Alergología Clínica del Hospital México y tener diagnóstico confirmado de AEH según los parámetros de laboratorio. Cabe resaltar que el Hospital México es el único de carácter público en Costa Rica que trata pacientes con AEH. Se excluyeron tres casos debido a que no se localizó

la confirmación diagnóstica por parte del laboratorio, si bien presentaban niveles bajos de C4, así como el antecedente familiar de angioedema.

Las variables en el estudio fueron sexo, edad, tipo de AEH y comorbilidades alérgicas y autoinmunes asociadas, así como la asociación con otras inmunodeficiencias primarias. También se determinaron las manifestaciones en relación con la entidad clínica, si los pacientes habían recibido esteroides y antihistamínicos durante las exacerbaciones y si habían recibido tratamiento con danazol.

La prueba confirmatoria de laboratorio fue la determinación del C1-INH, la cual fue realizada por dos laboratorios clínicos (Hospital Clínica Bíblica y Hospital San Juan de Dios), cada uno con metodología diferente, pero validada local e internacionalmente.

El suero de 11 pacientes fue analizado mediante la nefelometría para la cuantificación de la concentración del C1-INH, mientras que para la actividad del C1-INH (prueba cualitativa) se empleó el inmunoensayo enzimático. El rango de referencia cuantitativo para los resultados de las pruebas realizadas fue de 11 a 26 mg/dL y los valores cualitativos o de la actividad del C1-INH fueron los siguientes: ≤ 40 % se consideró anormal, 41 a 67 % indeterminado y ≥ 68 % normal.

El suero de los tres pacientes restantes fue analizado mediante turbidimetría con equipo SPAPLUS®. Con esta técnica no se realiza análisis de la actividad del C1-INH. El rango de referencia normal para esta prueba es de 0.06 a 0.8 g/L.

Las fracciones de complemento C3 y C4 fueron cuantificadas mediante turbidimetría en equipo ARCHITECT-4000®; los rangos de referencia son 85 a 145 mg/dL y 15 a 45 mg/dL, respectivamente.

En el estudio se preservaron los principios bioéticos de confidencialidad de los pacientes, además de obtener la aprobación respectiva del Comité de Ético Científico de la Caja Costarricense del Seguro Social con el protocolo N. R017-SABI-00148.

Resultados

Se documentaron 14 pacientes con AEH, siete hombres y siete mujeres; seis pacientes tenían consanguinidad en primer grado. El promedio de edad fue de 36.6 años (cuadro 1), con rango de 16 a 71 años. Doce pacientes se clasificaron como AEH tipo 1 por tener déficit cuantitativo del C1-INH y el

Cuadro 1. Número de pacientes con angioedema hereditario según parámetros demográficos y de salud (n = 14)

	n
Promedio de edad en años \pm DE	36.6 \pm 1.2
Sexo	
Femenino	7
Masculino	7
Tipo de angioedema	
Hereditario tipo 1	12
Hereditario tipo 2	2
Comorbilidades	
Rinitis alérgica	3
Asma bronquial	2
Enfermedad autoinmune	2
Déficit selectivo de inmunoglobulina A	1
Urticaria	1
Manifestaciones clínicas	
Edema de extremidades	13
Dolor abdominal	10
Edema facial	9
Edema genital	6
Edema laríngeo durante evolución de la enfermedad	3
Edema laríngeo al inicio	1
Prescripción médica de esteroides y antihistamínicos durante las crisis	14
Uso de danazol	14

*Enfermedad autoinmune: incluye lupus eritematoso sistémico y tiroiditis de Hashimoto.

resto fue clasificado como AEH tipo 2 por mostrar concentraciones normales del C1-INH, pero con disminución de la actividad. Por análisis de laboratorio se demostró que los 14 pacientes presentaron hipocomplementemia C4 y valores normales de C3 (cuadro 2).

Por otra parte, no se realizaron determinaciones promedio de las concentraciones del C1-inhibidor,

ya que los laboratorios utilizaron metodologías distintas, lo cual impidió el cálculo numérico. Sin embargo, de acuerdo con los distintos rangos de la cuantificación del C1-INH aportado por los laboratorios clínicos que procesaron las muestras, los 12 pacientes con AEH tipo 1 tenían disminución de la concentración de esta proteína. El análisis de la actividad del C1-INH se obtuvo solo en nueve de los 12 pacientes con AEH tipo 1 y en todos se evidenció disminución.

Se encontró que varios pacientes presentaron comorbilidades asociadas; la más frecuente fue rinitis alérgica seguida de asma bronquial (cuadro 1). En dos casos se documentó enfermedad autoinmune asociada y en otro se presentó relación con déficit selectivo de IgA. No se encontraron datos respecto al inicio y comportamiento clínico del déficit humoral en este caso.

Como manifestación inicial de la inmunodeficiencia, todos los pacientes presentaron edema de tejidos blandos, el cual persistió a lo largo del tiempo. En la mayoría de los casos, el edema recurrente comenzó en edades tempranas antes de establecerse el diagnóstico.

La manifestación clínica más frecuente fue el edema de las extremidades, tanto superiores como inferiores. Se documentó que, en la mayoría de las ocasiones, el edema fue de inicio súbito, sin un patrón de aparición ni frecuencia clínica regular.

El dolor abdominal recurrente fue la segunda manifestación más frecuente; su comportamiento clínico fue muy variado en cuanto a frecuencia y severidad. Algunos pacientes no requirieron visitar los servicios de emergencias durante las crisis de dolor, mientras que en otros fue necesario el ingreso hospitalario; incluso, un paciente fue sometido a apendicectomía por sospecha de apendicitis aguda, sin embargo, en la cirugía no se encontró inflamación apendicular.

El edema laríngeo se documentó en tres pacientes con AEH tipo 1, en uno de ellos fue la manifestación inicial de la enfermedad. Uno de los pacientes requirió traqueostomía percutánea con carácter de urgencia en dos ocasiones y ventilación mecánica prolongada con estancia en la unidad de terapia intensiva.

Durante las exacerbaciones de la enfermedad, a los 14 pacientes se les administraron esteroides, así como antihistamínicos intravenosos y por vía oral en algún momento de la evolución clínica.

Cuadro 2. Distribución de los tipos de angioedema hereditario de acuerdo con las concentraciones de C1-inhibidor y fracciones de complemento

	Tipo 1 (n = 12)	Tipo 2 (n = 2)	Total (n = 14)
Promedio de C3 ± DE* (mg/dL)	121.9 ± 28.6	104.5 ± 21.9	119.4 ± 27.7
Promedio de C4 ± DE* (mg/dL)	5.2 ± 2.7	4.5 ± 2.1	5.1 ± 2.6
C1-INH Método cuantitativo			
Normal	0	2	2
Disminuido	12	0	12
C1-INH Método cualitativo (actividad)			
Normal	0	0	0
Disminuido	9	2	11
Sin datos	3	0	3

*Rangos de referencia: C4 = 15-45 mg/dL, C3 = 85-155 mg/dL.

Se corroboró que a todos los pacientes se les administró danazol en algún momento como tratamiento farmacológico profiláctico. Los tres casos que requirieron ingreso en distintos servicios de urgencias, debido a edema de la vía aérea superior, recibieron plasma fresco congelado.

Respecto al tratamiento profiláctico, la totalidad de los pacientes había recibido danazol, de 100 a 600 mg/día. No obstante, cabe destacar que el uso de este tratamiento fue muy heterogéneo, pues pocos pacientes cumplían con la prescripción a cabalidad y solo tomaban el medicamento durante los episodios de exacerbación.

En ningún paciente se dispuso de estudio genético de *SERPING1*. Tampoco se documentaron fallecimientos en el periodo de registro de los datos en los pacientes con AEH.

Conclusiones

La incidencia de AEH en el presente estudio fue aproximadamente de tres casos por millón de habitantes. De acuerdo con la incidencia mundial descrita (1:50 000), Costa Rica se encontraría por debajo de lo esperable, lo que podría deberse a menor incidencia real o a un importante subregistro y subdiagnóstico de la enfermedad.

No hay diferencias respecto a la frecuencia de la enfermedad entre hombres y mujeres, quienes son afectados por igual,¹⁴ tal como se encontró en este estudio. Un 75 % de los casos se asocia a historia

familiar de angioedema y el resto se trata de mutaciones de novo. En esta serie, solo seis pacientes (42.8 %) se reportaba este antecedente.

El AEH puede relacionarse concomitantemente con otras enfermedades de etiología autoinmune y también con otras inmunodeficiencias primarias. En esta serie, dos pacientes presentaban enfermedades autoinmunes, uno lupus eritematoso sistémico (LES) y otro, tiroiditis de Hashimoto. La asociación entre LES y AEH es poco frecuente, aunque un estudio francés retrospectivo encontró 32 pacientes con ambas enfermedades, de los cuales la mayoría era del sexo femenino.¹⁵

Los pacientes a menudo presentan síntomas de AEH antes de desarrollar LES. Los casos de LES asociados con AEH comparten algunas características con el LES secundario a otras deficiencias primarias del complemento, como las deficiencias de C1q, C2 y C3. Clásicamente, el curso del LES relacionado con deficiencias primarias del complemento no es severo, se caracteriza por bajos títulos de anti-ADN bicatenario y se manifiesta con síntomas predominantemente cutáneos y, por lo general, sin nefritis.¹⁶

El AEH también puede estar asociado con otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, tiroiditis autoinmune y glomerulonefritis. También se ha descrito la asociación con hipoparatiroidismo idiopático, el cual puede desarrollarse por un mecanismo autoinmune como parte del síndrome

autoinmune poliglandular o como hipoparatiroidismo aislado.¹⁵

Los dos casos documentados de angioedema asociados con enfermedades autoinmunes podrían haberse beneficiado de la determinación de los niveles de C1q y de los anticuerpos anti-C1-INH, pues ya se ha establecido que el déficit de C1-INH es secundario a anticuerpos contra esta proteína y los niveles de C1q se encuentran disminuidos en el angioedema adquirido, a diferencia del AEH congénito.¹³ Eventualmente, el AEH adquirido podría estar presente en pacientes con poliautoinmunidad o paraneoplasias. Sin embargo, las características clínicas de los dos casos del estudio asociados con enfermedades autoinmunes no sugieren que se tratara de angioedema adquirido, ya que por lo general la instauración de este es después de los 40 años de edad y sin historia familiar de angioedema.¹³ Además, en Costa Rica no es posible realizar la determinación de anticuerpos anti-C1-INH.

Por otra parte, no es un hallazgo *de novo* haber encontrado un paciente con AEH y déficit selectivo de IgA. En 1981 se realizó la primera descripción de esta asociación en un reporte de tres familiares, una madre y dos de sus hijos.¹⁸ La causa genética de la asociación entre estas dos inmunodeficiencias primarias aún no está dilucidada, ni tampoco está descrito si existe relación entre el déficit selectivo de IgA y un curso clínico severo del AEH.

En otros estudios retrospectivos se ha documentado que 90 % de los episodios de edema ocurre en las extremidades y menos de 1 % de los casos involucra edema de laringe, úvula, lengua, paladar blando, vejiga, uretra, riñones, esófago o sistema nervioso central durante los episodios de exacerbación,²⁰ lo cual concuerda con los hallazgos en este estudio.

El edema laríngeo es la complicación del AEH a la que se le atribuye una causa directa de muerte. En este registro no se documentó ningún fallecimiento; sin embargo, como se mencionó, un paciente requirió traqueostomía de emergencia en dos ocasiones, sin respuesta apropiada al plasma fresco congelado.

Se encontró que el dolor abdominal fue la manifestación clínica más frecuente después de los edemas de las extremidades. El abordaje diagnóstico del dolor abdominal en AEH es desafiante. El examen abdominal durante las exacerbaciones agudas puede ser inespecífico, con dolor difuso a la palpación, ruidos intestinales hiper o hipoactivos y

opacidad cambiante a la percusión si existe ascitis.²¹ Durante un episodio abdominal agudo, los pacientes pueden presentar leucocitosis significativa con neutrofilia, además de niveles elevados del hematocrito, mientras que los niveles de proteína C reactiva (PCR) permanecen bajos, aunque estos hallazgos no son comunes en los pacientes.²²

Las pruebas de imagen abdominal generalmente no son una herramienta útil para el diagnóstico y solo son relevantes si se toman durante un episodio agudo. El edema intestinal leve puede pasarse por alto en las imágenes radiológicas, incluso en pacientes sintomáticos.²³ Por lo tanto, los escaneos negativos no necesariamente excluyen el diagnóstico de AEH; puede haber estrechamiento, así como distensión intestinal. El duodeno y yeyuno son los segmentos intestinales afectados con mayor frecuencia durante un episodio agudo.^{24,25} Los procedimientos endoscópicos en las exacerbaciones de AEH no se han descrito bien y en general se desaconsejan, ya que el trauma local puede inducir un episodio laríngeo potencialmente mortal.

El uso de esteroides y antihistamínicos en AEH no está indicado y no tiene ningún efecto en la modificación del curso de la enfermedad. Sin embargo, todos los pacientes en esta serie habían recibido tratamiento esteroideo y antihistamínicos anti-H1 e, incluso, anti-H2 como parte del tratamiento de las exacerbaciones en los distintos servicios de emergencias a los cuales acudieron durante las crisis. Esta situación pone de manifiesto el desconocimiento de esta enfermedad en el gremio médico costarricense, por lo que se requiere concientizar al personal de salud acerca de esta patología que, si bien infrecuente, forma parte del diagnóstico diferencial de la obstrucción aguda de la vía aérea y amerita tratamiento específico.

La profilaxis con andrógenos ha mostrado ser efectiva cuando es continua y no solo de emergencia durante los periodos de exacerbación. De acuerdo con las guías de manejo en AEH, se recomienda como segunda opción.¹³ A pesar de ello, dado el número de efectos adversos que tiene, el fármaco fue poco tolerado por las mujeres del estudio debido al efecto virilizante en esta población.

Otros efectos secundarios frecuentemente descritos con el danazol son cefaleas recurrentes, mialgias, depresión, acné, trastornos menstruales, incluso amenorrea, e interacción con otros fármacos, entre ellos las estatinas.¹³ Este último efecto secundario

requiere especial atención, ya que cinco pacientes en el grupo de estudio tenían dislipidemia. Pese a este hallazgo, no se encontraron datos que fundamentaran interacción entre el danazol y estatinas.

Entre los pacientes del estudio, la respuesta a los andrógenos profilácticos, así como la dosis de estos variaron considerablemente. Por ello, este tratamiento debe ser ajustado de acuerdo con la respuesta clínica del paciente, utilizar la dosis mínima efectiva y nunca tomar como referente los niveles de C4 ni C1-INH.¹³

El plasma fresco congelado ha mostrado ser efectivo en las crisis agudas de AEH, pero su uso podría desencadenar contraproducentemente un empeoramiento.¹⁴ No hay estudios controlados que muestren la eficacia del uso del plasma fresco durante las crisis, por lo tanto, el empleo de este hemoderivado durante las exacerbaciones debe ser monitorizado con cautela. Adicionalmente, el plasma fresco no está indicado en la literatura como tratamiento de primera línea, a diferencia de los fármacos aprobados para el manejo de las crisis como C1-INH humano recombinante, icatibant (un antagonista del receptor de bradicininas) y ecallantide (un inhibidor de calicreína).^{13,26,27,28,29,30} Un reciente cambio en las guías terapéuticas recomienda que los pacientes deben siempre portar su tratamiento para contrarrestar las crisis (autodosificación de inhibidor de C1 esterasa recombinante) y que debe considerarse la profilaxis durante un periodo corto antes de

ser sometidos a procedimientos que puedan inducir una exacerbación; de igual forma, se recomienda el inicio temprano de ecallantide o icatibant.³¹ El sistema de salud de Costa Rica no cuenta hasta la fecha con estos medicamentos.

La secuenciación del gen *SERPING1* podría realizarse en algunos pacientes con AEH tipo 1 o 2, para diagnóstico prenatal o consejo genético. No obstante, el estudio de las concentraciones de C1-INH es efectivo y representa menos costo económico que la secuenciación genética.³⁰ Fisiológicamente, los niños menores de un año podrían tener concentraciones disminuidas de C1-INH; si existiera sospecha de AEH sería un grupo poblacional que se beneficiaría del estudio genético.¹⁴

A pesar de que esta investigación describe un grupo pequeño de pacientes con AEH en Costa Rica, se encontraron manifestaciones clínicas variadas, lo cual apunta a que el tratamiento y control de los pacientes debe ser personalizado e individualizado.

El AEH es una inmunodeficiencia primaria poco conocida por los profesionales en salud y se requieren esfuerzos mayores para difundir conocimiento de la patología y sus complicaciones, con el propósito de garantizar a los pacientes el diagnóstico oportuno, la referencia temprana a los especialistas en alergología e inmunología clínica y la profilaxis apropiada y el tratamiento de las exacerbaciones de la enfermedad.

Referencias

1. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Gaspar HB, Chatila T, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129-143. DOI: 10.1007/s10875-017-0465-8
2. Levi M, Cohn DM. The role of complement in hereditary angioedema. *Transfus Med Rev*. 2019;33(4):243-247. DOI: 10.1016/j.tmr.2019.08.002
3. Kaplan AP, Joseph K. Complement, kinins, and hereditary angioedema: mechanisms of plasma instability when C1 inhibitor is absent. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):207-215. DOI: 10.1007/s12016-016-8555-6
4. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(4):206-215. DOI: 10.1097/00005792-199207000-00003
5. Germentis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):170-182. DOI: 10.1007/s12016-016-8543-x
6. López-Lera A, Garrido S, Roche O, López-Trascasa M. SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol*. 2011;49(1-2):18-27. DOI: 10.1016/j.molimm.2011.07.010
7. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angioedema. *Lancet*. 1998;351(9117):1693-1697. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)09137-X

8. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):195-209. DOI: 10.1067/mai.2002.121316
9. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, Bethune C, Bork K, Boysen H, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):22. DOI: 10.1186/1710-1492-6-22
10. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Guilarte M, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(5):333-347. Disponible en: <http://alergialafe.org/descargas/AEparte22012.pdf>
11. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bork K, Caballero T, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602-616. DOI: 10.1111/all.12380
12. Zuraw BL, Christiansen SC. Pathogenesis and laboratory diagnosis of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(5):487-492. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3277
13. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-the 2017 revision and update. *Allergy.* 2018;73(8):1575-1596. DOI: 10.1111/all.13384
14. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. Guideline: hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int.* 2019;28(1):16-29. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40629-018-0088-5>
15. Zeerleder S. C1-inhibitor: more than a serine protease inhibitor. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(4):362-374. DOI: 10.1055/s-0031-1276585
16. Gallais-Séréal I, Bouillet L, Dhôte R, Gayet S, Martin L, Mekinian A, et al. Hereditary angioedema and lupus: a French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev.* 2015;14(6):564-568. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.02.001
17. Cook HT, Botto M. Mechanisms of disease: the complement system and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(6):330-337. DOI: 10.1038/ncprheum0191
18. Bond WR, Herrod HG, Duberstein LE. Hereditary angioedema: association with IgA deficiency and otolaryngologic disorders. *Laryngoscope.* 1981;91(3):416-421. DOI: 10.1288/00005537-198103000-00012
19. Eskander A, de Almeida JR, Irish JC. Acute upper airway obstruction. *N Engl J Med.* 2019;381(20):1940-1949. DOI: 10.1056/NEJMra1811697
20. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119(3):267-274. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.09.064
21. Nzeako UC, Longhurst HJ. Many faces of angioedema: focus on the diagnosis and management of abdominal manifestations of hereditary angioedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(4):353-361. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283517998
22. Ohsawa I, Nagamachi S, Suzuki H, Honda D, Sato N, Ohi H, et al. Leukocytosis and high hematocrit levels during abdominal attacks of hereditary angioedema. *BMC Gastroenterol.* 2013;13(1):123. DOI: 10.1186/1471-230X-13-123
23. Jalaj S, Scolapio JS. Gastrointestinal manifestations, diagnosis, and management of hereditary angioedema. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(10):817-823. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31829e7edf
24. Koruth JS, Eckardt AJ, Levey JM. Hereditary angioedema involving the colon: endoscopic appearance and review of GI manifestations. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(7):907-911. DOI: 10.1016/s0016-5107(05)00334-2
25. Gakhil MS, Marcotte GV. Hereditary angioedema: imaging manifestations and clinical management. *Emerg Radiol.* 2015;22(1):83-90. DOI: 10.1007/s10140-014-1242-0
26. Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care.* 2013;19(7 Suppl):s103-s110. Disponible en: https://www.ajmc.com/journals/supplement/2013/ace010_13jun_hae_ce/ace010_13jun_lumry1_s103to10

27. Zuraw BL. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1027-1036. DOI: 10.1056/NEJMcp0803977
28. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):801-808. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.017
29. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):513-522. DOI: 10.1056/NEJMoa0805538
30. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new Bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):532-541. DOI: 10.1056/NEJMoa0906393
31. Pedrosa M, Phillips-Angles E, López-Lera A, López-Trascasa M, Caballero T. Complement study versus CINH gene testing for the diagnosis of type I hereditary angioedema in children. *J Clin Immunol.* 2016;36(1):16-18. DOI: 10.1007/s10875-015-0222-9

Activity of chronic spontaneous urticaria in euthyroid vs hypothyroid patients

Actividad de la urticaria crónica espontánea en pacientes eutiroideos *versus* hipotiroideos

Diana Andrea Herrera-Sánchez,¹ Fabián Eduardo Álvarez-Chávez,¹ Patricia María O'Farrill-Romanillos¹

Abstract

Background: Chronic urticaria (CU) affects 5 % of the general population and it is associated with thyroid disease in up to 54 % of patients. There is scarce information on the activity of urticaria in patients with and without alterations in the thyroid function.

Objective: To compare the activity rate of urticaria using the UAS7 (Urticaria Activity Score 7) in patients with and without hypothyroidism.

Methods: A descriptive, cross-sectional, and comparative study of patients with CSU (chronic spontaneous urticaria) who were older than 18 years of age, who were classified into two groups based on their thyroid function: hypothyroid and euthyroid patients. UAS7 was applied to all of them.

Results: We analyzed 60 patients with CSU; 30 of them were euthyroid and 30 were hypothyroid. The female sex was predominant (76 %) and the average age was 49.1 years old. The activity in 40 % was moderate, in 25 % was severe, and it was mild in 23 %; only 12 % of them were controlled. In the group with hypothyroidism, the median TSH (Thyroid Stimulating Hormone) was of 6.8 μ UI/mL. No statistically significant differences were found in matters of age, body mass index, comorbidities, or in the UAS7.

Conclusions: We did not find a statistically significant difference in the Urticaria Activity Index between both groups. Identifying the influencing factors shall improve the quality of life of patients.

Key words: Urticaria; Hypotirodism; Thyroid

Este artículo debe citarse como: Herrera-Sánchez DA, Álvarez-Chávez FE, O'Farrill-Romanillos PM. Actividad de la urticaria crónica espontánea en pacientes eutiroideos | hipotiroideos. Rev Alerg Mex. 2020;(67)2:112-118

ORCID

Diana Andrea Herrera-Sánchez, 0000-0003-1621-6976; Fabián Eduardo Álvarez-Chávez, 0000-0003-4051-6039; Patricia María O'Farrill-Romanillos, 0000-0002-7186-1372

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

Recibido: 2019-06-12
Aceptado: 2019-10-03
DOI: 10.29262/ram.v67i2.635

Correspondencia: Diana Andrea Herrera-Sánchez.
dianaaherrera@outlook.com



Resumen

Antecedentes: La urticaria crónica afecta a 5 % de la población general y se asocia a enfermedad tiroidea hasta en 54 % de los pacientes. Existe escasa información de la actividad de la urticaria en los pacientes con y sin alteraciones de la función tiroidea.

Objetivo: Comparar el índice de actividad de la urticaria con el UAS7 (Urticaria Activity Score 7) en pacientes con y sin hipotiroidismo.

Métodos: Estudio descriptivo, transversal y comparativo de pacientes con urticaria crónica espontánea > 18 años, clasificados en dos grupos según su función tiroidea: con hipotiroidismo y eutiroideos. A todos se les aplicó el UAS7.

Resultados: Se analizaron 60 pacientes con urticaria crónica espontánea, 30 eutiroideos y 30 hipotiroideos. Predominó el sexo femenino (76 %), la edad promedio fue de 49.1 años; 40 % tenía actividad moderada, 25 % grave, 23 % leve y 12 % estaba controlado. En el grupo con hipotiroidismo, la mediana de hormona estimulante de la tiroides fue de 6.8 μ UI/mL. Entre los grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la edad, índice de masa corporal y comorbilidades (hipertensión, diabetes o enfermedad alérgica) ni UAS7.

Conclusiones: No encontramos diferencia estadísticamente significativa en el índice de actividad de la urticaria entre ambos grupos. Identificar qué factores permitirían mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Urticaria; Hipotiroidismo; Tiroides

Abreviaturas y siglas

UC, urticaria crónica

UCE, urticaria crónica espontánea

UCI, urticaria crónica inducida

TSH, hormona estimulante de la tiroides

Antecedentes

La urticaria crónica (UC) se define como la presencia de ronchas o erupciones pruriginosas con o sin angioedema, con duración mayor de seis semanas; se clasifica como inducida (UCI) cuando se asocia con un factor desencadenante y espontánea (UCE) si no se encuentra tal. Su prevalencia se estima entre 0.5 y 5 % en la población general. La edad de presentación es de 20 a 40 años, con predominio en las mujeres.^{1,2,3,4}

El diagnóstico es clínico y el verdadero reto es la búsqueda de la causa, entre ellas autoinmunidad mediada por autoanticuerpos dirigidos contra Fc ϵ RI o autoanticuerpos IgE, infecciones ocultas, enfermedad tiroidea, vasculitis urticariana, mastocitosis, neoplasias y síndromes autoinflamatorios.⁵

La UCE comprende a 70 % de los pacientes con UC, del cual 35 a 40 % se asocia a etiología autoinmune, principalmente tiroidea.^{6,7,8,9,10,11} Hasta en 54.5 % de los pacientes con UCE se ha identificado enfermedad tiroidea, asociación controversial, si

bien el grupo con más sustento es el de pacientes con anticuerpos antitiroideos en quienes se ha demostrado que generan complejos inmunes que activan la vía clásica del complemento a través de C3a y C5a y son capaces de degranular células cebadas.^{12,13}

Se han propuesto biomarcadores clínicos y moleculares asociados a la severidad, pronóstico y respuesta a tratamiento en pacientes con UC, así como el UAS7 (Urticaria Activity Score),^{14,15} el cual debe ser aplicado a todos los pacientes para evaluar la actividad de la enfermedad y en el que se considera el número de ronchas y la intensidad del prurito una vez al día durante siete días. La sumatoria de la puntuación clasifica la actividad de la urticaria como:

- Controlada, uno a seis puntos.
- Actividad leve, siete a 15 puntos.
- Actividad moderada, 16 a 27 puntos.
- Actividad severa, 28 a 42 puntos.

El UAS7 ha demostrado confiabilidad, capacidad de respuesta y validez^{16,17,18} (cuadro 1). Hasta la mitad de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto presentan descontrol de la enfermedad, sin embargo, pocos estudios han utilizado el UAS7 para evaluar la actividad de la urticaria.¹⁹

El objetivo de este estudio fue comparar las diferencias entre el índice de actividad de urticaria entre pacientes eutiroideos *versus* hipotiroideos mediante el UAS7.

Métodos

Estudio transversal, observacional y descriptivo, aprobado por el comité de ética local del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con el número R-2019-3601-028, en el que se incluyó a hombres y mujeres > 18 años con UCE conforme la Guía Mexicana de Urticaria Crónica 2017. Como parte del proceso diagnóstico se solicitó cuantificación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y T4L. Todos los pacientes respondieron el UAS7. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para conocer la distribución de las variables cuantitativa; los pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo con la actividad obtenida me-

dante el UAS7 (controlada-leve, moderada y grave). Para comparar grupos se utilizaron *t* de Student, χ^2 y prueba de Kruskal-Wallis de acuerdo con el objetivo, variable y tipo de distribución. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 23.

Resultados

Se incluyeron a 60 pacientes con UCE, 30 hipotiroideos y 30 eutiroideos.

El sexo femenino correspondió al 76 %. La media de edad fue de 49.1 ± 15.6 años, en mujeres de 49.7 ± 15 años y en hombres de 47.4 ± 17.9 años. El índice de masa fue de 27.9 ± 4.7 , en las mujeres de 27.4 ± 4.9 y en los hombres de 29.6 ± 3.3 .

Se consideraron solo la diabetes mellitus y la hipertensión como enfermedades crónicas: siete pacientes (12 %) las presentaban.

El 62 % de los pacientes refirió el antecedente de asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica; no se incluyó la alergia a alimentos o fármacos; 16 % (10) era portador de autoinmunidad, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica autoinmune o vitíligo (cuadro 2).

Cuadro 1. Urticaria Activity Score 7 (UAS7)

Puntuación	Intensidad del prurito en las últimas 24 horas	Detalles
0	Ninguno	Ninguno
1	Leve	Prurito presente, no irritante o molesto
2	Moderado	Prurito molesto sin interferir con actividades diarias o sueño
3	Intenso	Prurito severo, interfiere con actividades diaria y el sueño
Puntuación	Número de ronchas en las últimas 24 horas	Detalles
0	Ninguno	Ninguna
1	Leve	< 20 ronchas
2	Moderado	20-50 ronchas
3	Intenso	> 50 ronchas

Cuadro 2. Características basales de acuerdo con el índice de actividad de urticaria (UAS7)							
	Controlado-leve* n = 21 (35 %)		Moderado** n = 24 (40 %)		Grave*** n = 15 (25 %)		P
Edad en años ^a (media ± DE)	48.4 ± 17.4		48.2 ± 14.8		51.8 ± 4.6		0.65
Índice de masa corporal ^a (media ± DE)	27.6 ± 4.1		27.6 ± 5.3		28.7 ± 4.5		0.73
Hormona estimulante de la tiroides ^b (mediana)	3.3		2.6		6.4		3.2
	n	%	n	%	n	%	
Sexo ^c							
Femenino	17	28.3	20	33.3	9	15	0.15
Masculino	4	6.6	4	6.6	6	10	
Eutiroideo	13	21.6	9	15	8	13.3	0.42
Hipotiroides	8	13.3	15	25	7	11.6	
Anticuerpos antiperoxidasa							
Positivo	2	3.3	4	6.6	1	1.6	0.91
Negativo	19	31.6	20	33.3	14	23.3	
Anticuerpos antitiroglobulina							
Positivo	0	0	4	6.6	1	1.6	0.34
Negativo	21	35	20	33.3	14	23.3	

^aAnova de un factor. ^bKruskal-Wallis. ^cChi cuadrada.
*UAS7 de 0 a 15 puntos. **UAS7 de 16-27 puntos. ***UAS7 de 28-42 puntos.

La media del índice de actividad de urticaria fue de 19.8 ± 10; 40 % (n = 24) de los pacientes tenía actividad moderada; 25 % (n = 15), actividad grave; 23 % (n = 14), leve y 12 % (n = 7) estaba controlado (figura 1). Al comparar el grupo eutiroideo con el hipotiroides no se identificaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad, índice de masa corporal, comorbilidades y puntuación del UAS7 (cuadro 3).

Discusión

En nuestro estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa en el índice de actividad entre el grupo con hipotiroidismo y el eutiroideo.

Los datos demográficos de la población en estudio fueron similares a los reportados en publicaciones previas, en las que predominó el sexo femenino y la edad de presentación e índice de masa corporal fueron similares.^{1,2,3}

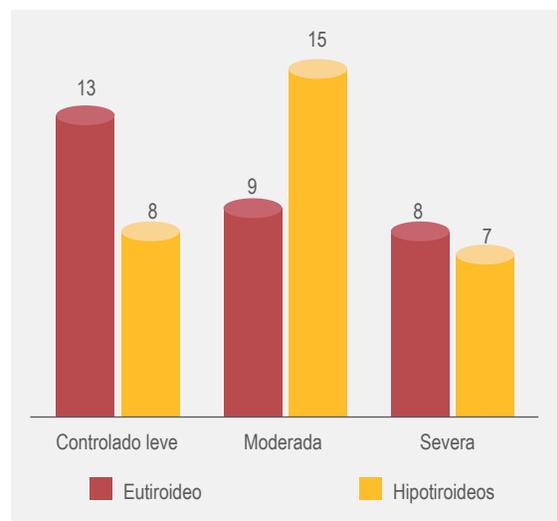


Figura 2. Actividad de la urticaria crónica espontánea en relación con la función tiroidea.

El estudio AWARE valoró el nivel de control mediante el Urticaria Control Test en pacientes con resistencia a antihistamínicos (dosis cuádruple por más de dos meses) y reportó descontrol hasta en 77.5 % de sus pacientes, de los cuales 5.9 % presentaba tiroiditis de Hashimoto,¹⁵ de forma muy similar a nuestro estudio, en el que solo 11 % estaba controlado y 13 % presenta anticuerpos antitiroideos positivos. Cabe destacar que este cuestionario de control de urticaria evalúa las últimas cuatro semanas con

preguntas como qué tanto ha sufrido con los síntomas de urticaria, cómo es a calidad de vida y cómo el paciente evalúa su actividad. El estándar de oro para evaluar la actividad es el UAS7.^{20,21}

Pocos estudios han evaluado la actividad de urticaria en enfermedad tiroidea y se han enfocado en la mejoría de los síntomas tras la sustitución hormonal; sin embargo, los métodos usados para dicha evaluación se basan en cuestionarios no estandarizados.^{12,22,23}

Cuadro 3. Diferencias de las variables entre pacientes eutiroideos e hipotiroideos					
	Eutiroideos (n = 30)		Hipotiroideos (n = 30)		p
	Media ± DE		Media ± DE		
Edad ^a	50 ± 15.5		47 ± 16.0		0.44
Índice de masa corporal ^a	27.5 ± 4.5		28.3 ± 5.0		0.54
Urticaria Activity Score ^a	18.6 ± 11.2		21.5 ± 10.1		0.31
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Hormona estimulante de la tiroides ^b	2.5	1.5	6.8	2.3	0.00
	n	%	n	%	
Sexo ^c					
Mujer	21	70	25	83	0.22
Hombre	9	30	5	17	
Enfermedad crónica ^c					
Sí	5	17	2	6.6	0.42
No	25	83	28	93.4	
Alergia ^{**c}					
Sí	17	56.6	20	66.6	0.42
No	13	43.3	10	33.3	
Anticuerpos antiperoxidasa ^c					
Positivos	0		7	23.3	0.01
Negativos	30	100	23	76.6	
Anticuerpos antitiroglobulina ^c					
Positivos	0	0	5	17	0.52
Negativos	30	100	25	83	

^a‡ Student. ^bU Mann-Whitney. ^cChi cuadrada.

*Definida como la presencia de diabetes o hipertensión arterial.

**Solo se consideró rinitis alérgica, asma o dermatitis atópica.

Existen múltiples factores que influyen en el control de la urticaria, entre ellos la percepción del paciente, la adherencia al tratamiento, las comorbilidades, el tiempo de evolución, la urticaria física, la basopenia, el volumen plaquetario, etcétera.^{17,18}

Nuestro estudio dispuso de una muestra pequeña de pacientes; investigaciones posteriores podrán evaluar otros factores que en conjunto con el hipotiroidismo resulten de utilidad pronóstica y permitan identificar a los pacientes que no estén controlados y, por ende, sean candidatos a medicamentos biológicos o inmunosupresión.

También se deberá evaluar si tras el inicio de la sustitución hormonal existe diferencia con la activi-

dad antes y después de esta. Se ha propuesto que la elevación de TSH aumenta la expresión de receptores de las interleucinas IL-1, IL-2, IL-6, el factor de necrosis tumoral- α , el interferón- γ , los leucotrienos y las prostaglandinas, lo que puede perpetuar un estado proinflamatorio que impacte en el control de la urticaria.

Conclusión

No existió diferencia significativa en el índice de actividad entre pacientes con y sin hipotiroidismo. Existen múltiples factores que afectan el control de la enfermedad y que deben ser estudiados para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Referencias

1. Zuberbiert T, Aberer W, Asero R, Abdul-Latif 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(5):1393-1414. DOI: 10.1111/all.13397
2. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PAJ, Nasser SM, Clark AT. BSACI Guideline for the Management of Chronic Urticaria and Angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):547-565. DOI: 10.1111/cea.12494
3. Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos MA, Ortega-Martell JA, Beirana-Palencia AM, Rojo-Gutiérrez MI, Morales-Sánchez MA, et al. Guía Mexicana para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Urticaria. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(2):117-193. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/18394/1/Gui%CC%81a%20Mex%20Dx%20Tx%20Urticaria.pdf>
4. Tabi A, Leslie. *Advances in chronic urticaria*. *Curr Derm Rep*. 2017;4(6):256-252. DOI: 10.1007/s13671-017-0198-1
5. Quirt Jaclyn, Lima Hermenio, Wasserman S. Urticaria: a multidisciplinary disease. Where are we now? *Curr Derm Rep*. 2015;1(4):8-14. DOI: 10.1007/s13671-014-0095-9
6. Aguilar-Hinojosa N, Segura-Méndez NH, del Rivero-Hernández L. Urticaria crónica autoinmune. *Alerg Asma Immunol Pediatr*. 2011;2(20):82-87. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2011/al112e.pdf>
7. Stitt JM, Deskin SC. Urticaria and autoimmunity: where are we now. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;5(13):555-562. DOI: 10.1007/s11882-013-0366-8
8. de Lorenzo G, Leto-Barone MS, Lá Paina S, Sei dita A, Battista-Rini G. Chronica espontâneos urticaria: an autoimmune disesse? A revision of the literature. *Clin Exp Med*. 2013;13(3):159-164. DOI: 10.1007/s10238-012-0188-3
9. Czarnicka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A, Jenerowicz D, Szeliga A, Adamski Z, Łącka K. Thyroid function and thyroid autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticarial. *Postepy Dermatol Allergol*. 2017;34(6):566-572. DOI: 10.5114/ada.2017.72464
10. Banco M, Vínculo PL, Chiava M, Saraceno G, Ganem S, Benvenga S. Urticaria and thyroid autoimmunity. *Thyroid*. 2011;21(4):401-410. DOI: 10.1089/thy.2010.0103
11. Xi-Feng P, Jian-Qiu G, Zhong-Yan S. The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2014;48(3):804-810. DOI: 10.1007/s12020-014-0367-y
12. Kolkhin P, Metz M, Altrichter S, Mauer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticarial and autoimmune thyroid diseases: a systematic review. *Allergy*. 2017;72(10):1440-1460. DOI: 10.1111/all.13182
13. Selvendran SS, Aggarwal N. Chronic urticarial and thyroid autoimmunity: a perplexing association. *Oxf Med Case Reports*. 2018;2018(2):61-63. DOI: 10.1093/omcr/omx099

14. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Margerl M, et al. Quality of life in patients with chronic urticarial is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol.* 2016;154(2):294-298. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06976.x
15. Marcus M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Bauer A, Ruëff F, et al. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: It's worse than we thought – first results of the multicenter real-life AWARE study. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(5):684-692. DOI: 10.1111/cea.12900
16. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Mauer M, Saini SS. Evaluating the minimally important difference of the urticarial activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(1):20-24. DOI: 10.1016/j.anai.2011.09.008
17. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L, Maurer M. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(6):964-971. DOI: 10.1111/jdv.14221
18. Folci M, Heffler E, Canonica GW, Furlan R, Brunetta E. Cutting edge: biomarkers for chronic spontaneous urticaria. *J Immunol Res.* 2018;2018(4):1-12. DOI: 10.1155/2018/5615109
19. Valero A, Herdman M, Bartra J, Ferrer M, Jáuregui I, Dávila I, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(6):426-432. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Ignacio_Davila/publication/23758475_Adaptation_and_Validation_of_the_Spanish_Version_of_the_Chronic_Urticaria_Quality_of_Life_Questionnaire_CU-Q2oL/links/00463518e693ed452c000000/Adaptation-and-Validation-of-the-Spanish-Version-of-the-Chronic-Urticaria-Quality-of-Life-Questionnaire-CU-Q2oL.pdf
20. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the urticaria control test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticarial control. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1365-1372. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1076
21. Hollis K, Proctor C, McBridger D, Maria-Magdalena B, McLeod L, Hunter S. Comparison of urticaria activity score over 7 days (UAS7) values obtained from once-daily and twice-daily versions: results from the ASSURE-CSU study. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2):267-274. DOI: 10.1007/s40257-017-0331-8
22. Karaayvaz M, Çaliskaner Z, Turan M, Akar A, Öztürk S, Ozangüç N. Levothyroxine versus ketotifen in the treatment of patients with chronic urticarial and thyroid autoimmunity. *J Dermatolog Treat.* 2002;13(4):165-172. DOI: 10.1080/09546630212345673
23. Kaandel AA, Zeid M, Helm T, Lillie MA, Donahue E, Ambrus JL. Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Immunol.* 2001;21(5):335-347. DOI: 10.1023/a:1012288602962

Reactivity to antigens of the microbiome of the respiratory tract in patients with respiratory allergic diseases

Reactividad a antígenos del microbioma de vías respiratorias en pacientes con enfermedad alérgica respiratoria

Daniel Trejo-Tapia,¹ Martha Marcela Henández-Ortega,² Lourdes Valadez-Carmona,³
Diana Berenice Ochoa-Juárez,¹ María Antonieta Suárez-Souto,⁴ Luis Trejo Gómez-Orozco¹

Abstract

Background: The prevalence of allergic diseases has increased worldwide. Recent studies have informed that the dysbiosis of some specific members of the human microbiota may enhance the allergic response of the respiratory tract.

Objective: To retrospectively explore the role of some microorganisms of the human microbiota on the skin reactivity and their effect on the chronicity of allergic respiratory diseases in humans.

Methods: A retrospective analysis of a 5-year database of patients with allergic respiratory tract disease. The frequency and magnitude of the reactivity to 38 different allergens was determined.

Results: *Dermatophagoides pteronyssinus* had the highest frequency of reactivity (93.7 %), followed by the bacterial allergen (a mixture of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*) with a frequency of reactivity of 91.82 %; whereas *Candida albicans* had a frequency of reactivity of only 79.32 %. The frequency of reactivity to the pollen of native Mexican weeds was even lower ~79 %.

Conclusion: The microorganisms of the microbiota that were analyzed in this study seem to have an influence on the development of respiratory allergic inflammation, associated with long-term colonization of the pharynx, nasal mucosa, and sinuses because of these microorganisms.

Key words: Allergic reaction; Bacterial antigen; *Staphylococcus aureus*; *Candida albicans*

Este artículo debe citarse como: Trejo-Tapia D, Hernández-Ortega MM, Valadez-Carmona L, Ochoa-Juárez B, Suárez-Souto MA, Trejo Gómez-Orozco L. Reactividad a antígenos del microbioma de vías respiratorias en pacientes con enfermedad alérgica respiratoria. Rev Alerg Mex. 2020;67(2):119-127

ORCID

Daniel Trejo-Tapia, 0000-0002-4258-3377; Martha Marcela Hernández-Ortega, 0000-0002-6758-4413; Lourdes Valadez-Carmona, 0000-0002-2092-3908; Diana Berenice Ochoa-Juárez, 0000-0002-7565-9972; María Antonieta Suárez-Souto, 0000-0001-7178-7291; Luis Trejo Gómez-Orozco, 0000-0001-9310-624X



Resumen

Antecedentes: La prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado en todo el mundo. En estudios recientes se ha informado que la disbiosis de algunos miembros específicos de la microbiota humana puede potenciar la respuesta alérgica de las vías respiratorias.

Objetivo: Explorar retrospectivamente el papel de algunos microorganismos de la microbiota humana en la reactividad cutánea y su efecto sobre la cronicidad de las enfermedades alérgicas respiratorias en el humano.

Métodos: Análisis retrospectivo de la base de datos de un periodo de cinco años de pacientes con enfermedad alérgica de las vías respiratorias. Se determinó la frecuencia y magnitud de la reactividad a 38 alérgenos diferentes.

Resultados: La mayor frecuencia de reactividad la presentó *Dermatophagoides pteronyssinus* (93.7 %), al que le siguió una combinación bacteriana de *Staphylococcus aureus-Staphylococcus epidermidis* (91.82 %) y *Candida albicans* (79.32 %). La reactividad a alérgenos de polen de malezas nativas de México fue aun menor, aproximadamente de 79 %.

Conclusión: Los microorganismos de la microbiota analizados en este estudio parecen tener una influencia en el desarrollo de la inflamación alérgica respiratoria, asociada a la colonización a largo plazo de la faringe, la mucosa nasal y los senos paranasales.

Palabras clave: Reacción alérgica; Antígeno bacteriano; *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*

¹Fundación Dr. Luis Gómez-Orozco para el Niño Alérgico, Ciudad de México, México

²Universidad Anáhuac, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad de México, México

³Universidad Autónoma del Estado de México, Centro de Investigación en Ciencias Biológicas Aplicadas, Estado de México, México

⁴Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Ciudad de México, México

Correspondencia: Daniel Trejo-Tapia.
danieltrejotapia@yahoo.com.mx

Recibido: 2019-11-12
Aceptado: 2020-04-06
DOI: 10.29262/ram.v67i2.708

Abreviaturas y siglas

APC, células presentadoras de antígeno
Dp 1, proteína de *Dermatophagoides pteronyssinus*
IgE, inmunoglobulina E
IT, inmunoterapia
MHC, complejo principal de histocompatibilidad
NF-κB, factor nuclear kappa B
PC, probabilidad conjunta

Spls, proteínas similares a serin proteasa
TCR, receptores de células T
TDM, trastorno depresivo mayor
TH2, linfocitos TH2
TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa
TNFR1, receptor 1 de factor de necrosis tumoral
UFC, unidades formadoras de colonias

Antecedentes

En 2009, la prevalencia de enfermedades alérgicas en la población mexicana fue de 42.6 %.¹ El asma y la rinitis fueron las afecciones alérgicas más comunes, con una tasa de prevalencia de 14.9 y 19.6 %, respectivamente, seguidas de dermatitis

atópica (18.7 %), conjuntivitis alérgica (17.9 %) y erupciones cutáneas (3.2 %), en las que el grupo más afectado fue el pediátrico.¹ La enfermedad alérgica ocurre por la carga genética de cada individuo y por los efectos del ambiente, tales como contaminación, el uso de adyuvantes en la elaboración de vacunas (alum-

bre) y la exposición a partículas aeroalérgicas. La inflamación alérgica es una respuesta compleja mediada por la producción de inmunoglobulina E (IgE) y la participación de diferentes estirpes celulares (mastocitos, células plasmáticas, eosinófilos) y el endotelio vascular.² Se ha observado que la multisensibilización a aeroalérgenos y alérgenos alimentarios aumenta el riesgo de desarrollar asma durante la infancia;³ sin embargo, existe poca información acerca de la sensibilización a elementos de la microbiota y su posible relación con la enfermedad alérgica de las vías respiratorias.⁴ Información reciente apoya que la disbiosis se ha relacionado con el desarrollo de la alergia alimentaria, alergia respiratoria, asma, autismo y trastorno depresivo mayor (TDM).⁵

Se ha observado que el microbioma de las vías respiratorias, tanto superior como inferior, tiene una composición similar (*Staphylococcaceae*, *Propionibacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Corynebacteriaceae*, *Veillonellaceae* y *Prevotellaceae*); sin embargo, difieren en la biomasa, mayor en las vías respiratorias superiores.^{3,6} La composición del microbioma de las vías respiratorias de los pacientes asmáticos está altamente correlacionada con el grado de hiperreactividad bronquial, lo que sugiere que componentes bacterianos específicos pueden potenciar la respuesta alérgica de las vías respiratorias.³ También se ha observado que la disbiosis (cambios en la composición del microbioma y aumento o disminución de la biomasa) puede tener efecto en las concentraciones séricas de IgE.⁷

Lo anterior denota la poca información acerca de la frecuencia y magnitud de la reactividad de pacientes con alergia respiratoria a elementos del microbioma habitual en el contexto de las pruebas intradérmicas que se realizan de rutina.

Objetivos

1. Analizar la frecuencia y magnitud de la reactividad a 38 alérgenos diferentes.
2. Analizar estadísticamente la distribución de la probabilidad de respuesta alérgica a los alérgenos probados, además de establecer la probabilidad conjunta de los grupos de alérgenos más frecuentemente reactivos.
3. Explorar mediante un enfoque probabilístico, la selección de alérgenos individuales para fines de inmunoterapia (IT).

Método

Se realizó un análisis retrospectivo de la base de datos de pruebas intradérmicas de pacientes atendidos en el Servicio Externo de Alergología del Hospital Central Militar en la Ciudad de México. Se estudiaron los datos de 208 pacientes (hombres, mujeres y niños mayores a ocho años) con diagnóstico de enfermedad alérgica respiratoria perenne (asma, rinitis, rinosinusitis y rinofaringitis de repetición, cuadro 1), a quienes se aplicaron 38 alérgenos mediante pruebas intradérmicas durante cinco años. La frecuencia de reactividad se valoró como la frecuencia de respuesta positiva en el total de pacientes. La magnitud de la reactividad se midió como la suma de las respuestas positivas a cada alérgeno en todos los pacientes. Se empleó una escala numérica discreta (con base en el tamaño de la roncha), que se codificó de la siguiente forma:⁸

- 1 = 6 mm
- 2 = 8-10 mm
- 3 = 10-12 mm.
- 4 ≥ 12 mm.

Los alérgenos fueron suministrados por un distribuidor local (AllergoFarma Laboratorios). Las bacterias y hongos fueron cepas de colección del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicas. La suma del total de pacientes reactivos a cada alérgeno se utilizó para establecer la probabilidad directa de reactividad a cada uno de ellos. Por otro lado, la probabilidad conjunta (PC) de los alérgenos más reactivos se calculó multiplicando la probabilidad directa (pd) de reactividad individual de los alérgenos seleccionados, como se muestra en la siguiente ecuación:

$$PC = Pd(a) \cdot Pd(b) \cdot Pd(c)$$

Donde: la probabilidad conjunta es igual al producto de las probabilidades directas a, b y c.

La estadística descriptiva de las variables se expresó en gráficos de frecuencia y tablas de puntuaciones; asimismo, se exploró la normalidad de la distribución de probabilidad y se expresó como curva de normalidad. Las variables discretas se describieron como porcentajes y puntuaciones. Se utilizó chi cuadrada y prueba exacta de Fisher; una $p \leq 0.05$

Cuadro 1. Datos demográficos de pacientes con enfermedad alérgica respiratoria

	Niños n = 115 (55.3 %)	Adultos n = 93 (44.7 %)		
Edad promedio (años)				
Sexo masculino	10.43	22.03		
Sexo femenino	10.67	24.51		
	Total			
	n	n	n	%
Sexo				
Masculino	41	32	73	35.1
Femenino	74	61	135	64.9
Rinitis alérgica	4	19	23	11.05
Rinitis alérgica + asma	2	2	4	1.92
Rinosinusitis crónica	61	52	113	54.3
Rinosinusitis crónica + asma	10	5	15	7.2
Rinofaringitis crónica	26	10	36	17.3
Rinofaringitis crónica + asma	2	0	2	1.0
Asma	10	5	15	7.2

se consideró como indicativa existencia de asociación entre pares de variables.

Resultados

Los datos de la reactividad cutánea presentada por los 208 sujetos a los 38 alérgenos aplicados se describen en la figura 1. Se observó reactividad en 93.7 % de los sujetos expuestos al alérgeno de ácaro (Dp 1). Asimismo, 91.82 % respondió al antígeno bacteriano (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*); en tanto que hubo reactividad a *Candida albicans* en 79.32 % de los sujetos. Los alérgenos de polen de *Amaranthus retroflexus* y *Artemisia ludoviciana* indujeron reactividad en 79.8 y 78.9 % de los casos, respectivamente. La magnitud de la reactividad por alérgeno se clasificó tal como se muestra en el cuadro 2. El 22 % de los pacientes fue reactivo a diferentes especies de polen de malezas nativas de México, en tanto que la reactividad a mohos se observó en 15 % de los sujetos.

Cabe destacar que los antígenos de la microbiota probados que se encuentran habitualmente en las vías aéreas en humanos parecen ser reconocidos como alérgenos en gran parte de los sujetos, induciendo de este modo una respuesta mediada por IgE. Los datos de reactividad descritos permiten correlacionar la frecuencia de reactividad con la puntuación de magnitud de reactividad a cada alérgeno. La correlación de las dos variables muestra una probabilidad de distribución normal con un patrón lineal de distribución (figura 2).

Las probabilidades directas de reactividad individual a los alérgenos que aquí se analizaron fueron las siguientes: *Dermatophagoides pteronyssinus*, $p = 0.9375$; *Staphylococcus aureus*-*Staphylococcus epidermidis*, $p = 0.91$; *Candida albicans*, $p = 0.79$. Los datos se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher; además, se encontró asociación entre el alérgeno bacteriano y la proteína de *Candida albicans* ($p < 0.05$).

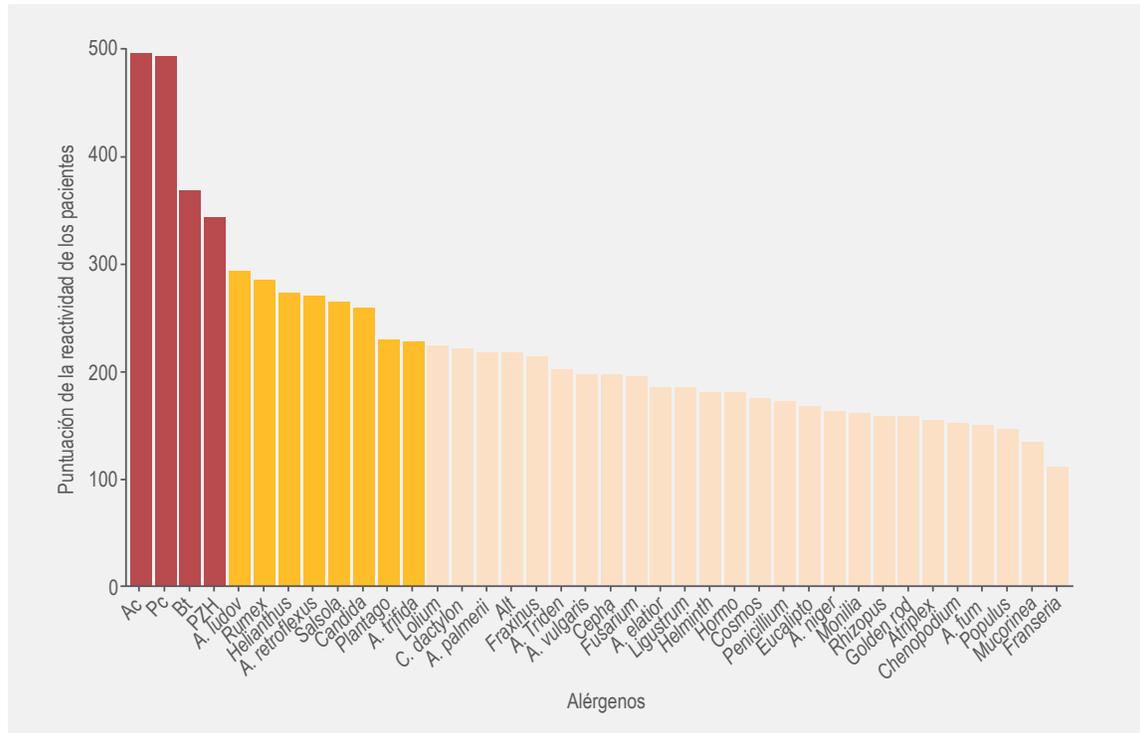


Figura 1. Perfil de reactividad cutánea a 38 alérgenos. Ac= ácaro, Pc = polvo casero, Bt = antígeno bacteriano, PZH = polvo de zona húmeda. La sumatoria de la magnitud de reactividad a cada uno de los alérgenos permitió ordenarlos de forma descendente.

Debido a que la evaluación de la contribución individual de cada alérgeno a la inflamación de las vías respiratorias es difícil, ya que puede existir reactividad dérmica positiva a varios alérgenos al mismo tiempo,⁹ se calculó la probabilidad conjunta de los alérgenos con mayor reactividad y magnitud de respuesta partiendo de la probabilidad directa de cada uno de inducir respuesta inflamatoria mediada por IgE. La probabilidad de que Dp 1 y el antígeno bacteriano (*Staphylococcus aureus-Staphylococcus epidermidis*) en conjunto puedan causar reacción alérgica inflamatoria fue de 0.8608, mientras que la probabilidad conjunta para Dp 1 y *Candida albicans* fue de 0.7436 y la probabilidad conjunta de antígeno bacteriano y *Candida albicans* fue de 0.7283. Finalmente, se evaluó la probabilidad conjunta de los tres alérgenos Dp 1, antígeno bacteriano y *Candida albicans*, que tuvo una probabilidad de 0.6827 de inducir respuesta inflamatoria mediada por IgE en conjunto.

Discusión

Los resultados sugieren que una proporción importante de los pacientes con inflamación alérgica de las vías respiratorias están sensibilizados a antígenos microbianos. Al igual que lo observado por Stenzel¹⁰ y Fujimura,³ esta sensibilización resulta de la exposición a largo plazo causada por la colonización de *Staphylococcus* en piel y vías respiratorias.¹¹ Los pacientes con inflamación alérgica (eccema atópico y asma intrínseca, respectivamente) estaban colonizados por *Staphylococcus aureus* más frecuentemente (> 80 %) comparados con los controles sanos (< 30 %).^{3,12} Esta sensibilización aumenta con el uso prolongado de antibióticos y adyuvantes de vacunas.

La respuesta inflamatoria alérgica a *Staphylococcus* al parecer se debe a que los antígenos expresados en la cápsula, pared y membrana celular, al igual que los exoproductos activan las células T, ya sea a través de la unión a la cadena β de los receptores de células

Cuadro 2. Distribución de los alérgenos con base en la magnitud de la reactividad		
Alta (≥ 250 puntos)	Reactividad Media (200-249 puntos)	Alta (< 200 puntos)
Ácaro (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>)	200-249 puntos	Baja
Antígeno bacteriano (<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Staphylococcus epidermidis</i>) 600 × 10 ⁶ UFC	< 200 puntos	<i>Hormodendrum sp.</i>
	<i>Helliantus</i>	<i>Monilia sp.</i>
	<i>Candida albicans</i> (proteínas de sobrenadante de cultivo 600 × 10 ⁶ UFC)	<i>Mucorinea sp.</i>
	<i>Capriola dactylon</i>	<i>Rhizopus spp.</i>
	<i>Salsola kali</i>	<i>Ambrosia elatior</i>
	<i>Lolium perenne</i>	<i>Artemisia vulgaris</i>
	<i>Plantago major</i>	<i>Chenopodium album</i>
	<i>Alternaria</i>	<i>Fusarium sp.</i>
	<i>Amaranthus palmerii</i>	<i>Atriplex bracteosa</i>
	<i>Fraxinus americana</i>	<i>Cosmos bipinnatus</i>
	<i>Artemisia tridentata</i>	<i>Franseria tenuifolia</i>
	<i>Ambrosia trifida</i>	<i>Goldenrod</i>
		<i>Helminthosporium</i>
		<i>Eucalyptus</i>
		<i>Ligustrum vulgare</i>
		<i>Populus l.</i>
		<i>Cephalosporium</i>
		<i>Penicillium spp.</i>

T (TCR) o específica: el TCR reconoce antígenos en las moléculas MHC de clase II en células presentadoras de antígeno (APC).^{12,13,14}

La interacción de *Staphylococcus aureus* con el hospedero ejerce diferentes efectos en la respuesta inmunitaria de este. Por ejemplo, la proteína A de *Staphylococcus* interfiere con la opsonización al unirse a la porción Fc de la IgG. La proteína A de *Staphylococcus* atenúa la respuesta inflamatoria al inducir la movilización de TNFR1 hacia la superficie epitelial, cuyo ligando induce desprendimiento

del receptor activo.¹⁵ Por su parte, los anticuerpos monoclonales antiTNF- α parecen modular la inflamación de las vías respiratorias causada por *Staphylococcus aureus*.¹⁵

Además, la enterotoxina B de *Staphylococcus* facilita la sensibilización de las células CD4⁺ cuando se aplican nasalmente alérgenos como la ovoalbúmina; además, también puede activar los linfocitos B y ocasionar un sesgo hacia TH2. Lo anterior exagera la inflamación alérgica crónica y provoca respuestas inmunitarias intensas mediadas por IgE.¹³

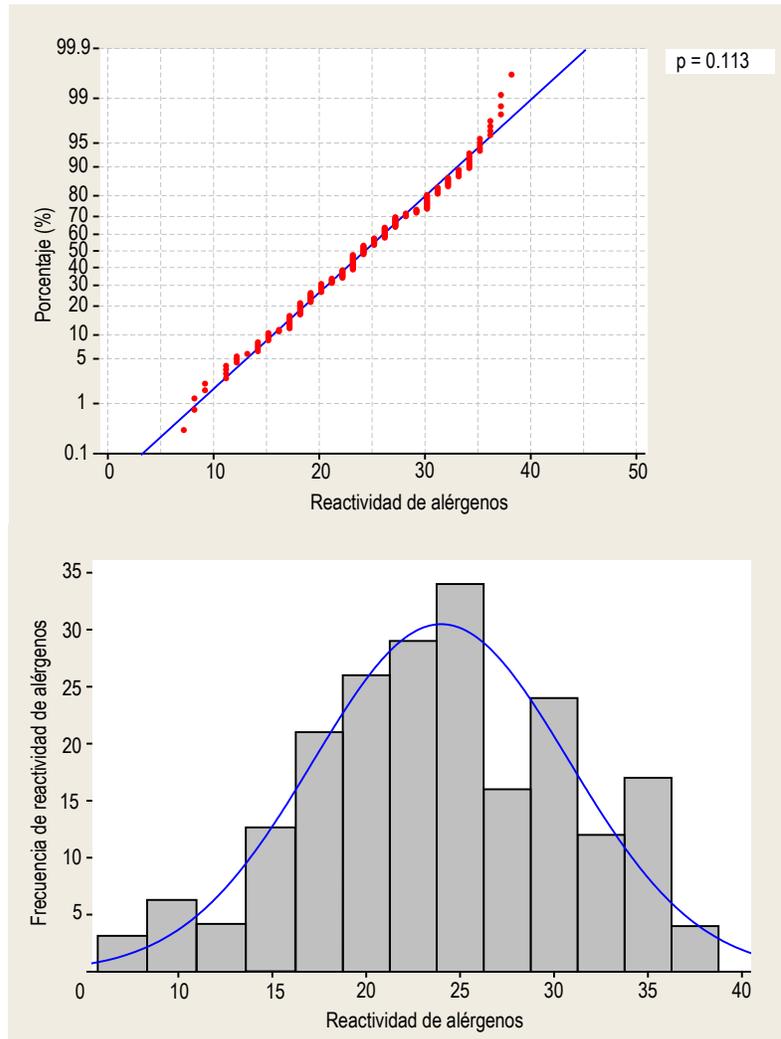


Figura 2. Correlación lineal entre la frecuencia de reactividad a cada alérgeno ensayado y la magnitud de la reactividad a cada uno, observada en la cohorte. La graficación permitió observar la formación de una recta, que sugiere una distribución de probabilidad normal, muy similar a la de otros fenómenos biológicos estudiados. La adición subsecuente de otros alérgenos con fines de prueba parece no modificar dicha distribución de probabilidad, dada la correlación descrita, para este fenómeno bidimensional en este estudio.

Estudios recientes reportan que las proteínas de *Staphylococcus aureus* similares a serina proteasa (Spl) tienen propiedades alérgicas debido a que pueden inducir la producción de anticuerpos IgG4 e IgE, al ser reconocidas por las células T y B a través de receptores antígeno específicos.¹⁰

La sensibilización a los superantígenos de *Staphylococcus* no solo ocasiona reacción inflamatoria alérgica de vías respiratorias, sino que también aumenta la frecuencia de sensibilización a otros aeroalérgenos, generando así niveles altos de IgE en suero y recuento alto de eosinófilos al realizar la comparación con sujetos que no están sensibilizados a estos superantígenos.¹⁶

Candida albicans es otro microorganismo propio de la microbiota humana que mostró alta frecuencia de reactividad en los pacientes. Muñoz *et al.*¹⁷ observaron que los pacientes con rinitis alérgica estaban frecuentemente colonizados por *Candida*. Baldacci *et al.*¹⁸ observaron que otros hongos como *Alternaria* y *Aspergillus* son causantes de inflamación alérgica crónica, principalmente en ambientes húmedos. Estos resultados contrastan con lo encontrado en la literatura, ya que no menciona a *Candida albicans* como un posible inductor de procesos alérgicos. No obstante, la elevada prevalencia de sensibilización a *Candida albicans* en la población adulta permitió explorar la hipersensibilidad tardía a candidina en sujetos con in-

fección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Por otro lado, los resultados de la elevada frecuencia de reactividad a *Dermatophagoides pteronyssinus* eran esperados, ya que la proteína Dp 1 parece ser el factor etiológico más frecuente en el desarrollo de inflamación alérgica respiratoria crónica, asociado a la ubicuidad del ácaro en el microambiente del hogar.^{8,12,18}

La aplicación de pruebas intradérmicas a antígenos bacteriano debe estandarizarse, debido a que las formulaciones disponibles pudieran dar lugar a resultados variables, relacionados con factores como la cantidad de unidades formadoras de colonias en la suspensión de prueba, o al empleo de solución de lisados bacterianos en los que se utilice el sobrenadante cristalino (obtenido por decantación del precipitado), o bien, si se emplea la suspensión que contiene biomasa, dado que el primero de ellos descarta estructuras antigénicas de importancia y su aplicación puede generar un sesgo en la interpretación de la reactividad.

Los resultados sugieren una relación probabilística causa-efecto entre la sensibilización y reactividad a elementos de la microbiota y la inflamación alérgica crónica de las vías respiratorias. Hasta el presente estudio no se conocía la probabilidad de reactividad a una mezcla de alérgenos, por lo que la probabilidad conjunta (aproximadamente de 0.69) de Dp 1, *Staphylococcus aureus-Staphylococcus epidermidis* y *Candida albicans* sugiere que un número significativo de sujetos con alergia respiratoria crónica muestra reactividad conjunta a esos alérgenos. La respuesta biológica humana a la exposición a otros alérgenos podría adoptar una distribución probabilística similar en una muestra más grande, con base en la distribución lineal observada al correlacionar la frecuencia y magnitud de la reactividad.

Los resultados de esta investigación apoyan que algunos componentes de la microbiota inducen una respuesta inmunitaria significativa en el ser humano, debido, por un lado, a las características fisicoquímicas del microbioma y, por otro, a la prolongada relación microbiota-hospedero, además de la elevada prevalen-

cia de sensibilización. En conjunto, estos factores explican la cronicidad de la inflamación alérgica en una gran proporción de los pacientes, por lo que se sugiere la aplicación rutinaria de pruebas intradérmicas a antígenos microbianos en la práctica clínica.

No se descarta la activación inespecífica de las células cebadas dérmicas por antígenos de *Staphylococcus*; sin embargo, los hallazgos reportados en el estudio de Diana Patiño *et al.* sugieren que la respuesta cutánea a este antígeno es similar en los pacientes y los controles.⁴

En conclusión, los resultados de esta investigación sugieren que algunos elementos de la microbiota de las vías respiratorias son importantes estímulos antigénicos que generan inflamación alérgica crónica y enfermedad clínica perenne en una alta proporción de pacientes atópicos. Tanto *Staphylococcaceae* como *Candidaceae* son potentes antígenos que estimulan la producción de IgE específica. La frecuencia de respuesta específica a estos antígenos en la muestra estudiada y la probabilidad conjunta de respuesta permiten sugerir la aplicación del antígeno bacteriano y *Candida albicans* de forma rutinaria en la práctica clínica. La respuesta alérgica a la microbiota representa un fenómeno biológico general, identificable mediante pruebas ID, que permite postular la existencia de inflamación alérgica causada por esta. Constituye una nueva base para el diagnóstico, la interpretación de la reactividad y el diseño del tratamiento de la enfermedad alérgica respiratoria crónica.

Agradecimientos

Los autores agradecen al doctor Luis Gómez-Orozco[†], por el reconocimiento clínico de los antígenos de la microbiota como factores etiológicos de la enfermedad alérgica respiratoria desde la década de 1960 en el Hospital Infantil de México. A las autoridades del Hospital Central Militar, por conceder el acceso a los documentos fuente. Al doctor Víctor Almeida Arvizu[†], presidente del Consejo Nacional de Alergia e Inmunología Clínica de México (2010-2011), por su apoyo y orientación clínica.

Referencias

1. López PG, Morfín MBM, Huerta LJ, Mejía CF, López LJ, Aguilar G, et al. Prevalencia de las enfermedades alérgicas en la Ciudad de México. *Rev Alerg Mex.* 2009;56(3):72-79. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=57718&id_seccion=64&id_ejemplar=5843&id_revista=12

2. Boverhof DR, Billington R, Gollapudi BB, Hotchkiss JA, Krieger SM, Poole A, et al. Respiratory sensitization and allergy: current research approaches and needs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;226(1):1-13. DOI: 10.1016/j.taap.2007.10.008
3. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):592-602. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.007
4. Patiño-Morales D, Calderón-Pedraza H [tesis]. Detección de anticuerpos IgE específicos hacia antígenos de la flora normal, en sujetos con enfermedad alérgica de las vías respiratorias e individuos normales. México: Universidad del Ejército y Fuerza Aérea; 1988.
5. Depner M, Ege MJ, Cox MJ, Dwyer S, Walker AW, Birzele LT, et al. Bacterial microbiota of the upper respiratory tract and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):826-834.e13. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.050
6. Huang YJ, Boushey HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):25-30. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.011
7. Hill DA, Siracusa MC, Abt MC, Kim BS, Kobuley D, Kubo M, et al. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nat Med.* 2012;18(4):538. DOI: 10.1038/nm.2657
8. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell JA, del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Estrada A, et al. Guía mexicana de práctica clínica de inmunoterapia 2011. *Rev Alerg Mex.* 2011;58(1):3-51. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-guia-mexicana-practica-clinica-inmunoterapia-X0002515111209882>
9. Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, de Blay F, Hernández-Fernández-de Rojas D, Virchow JC, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):38-48. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.012
10. Stentzel S, Teufelberger A, Nordengrün M, Kolata J, Schmidt F, van Crombruggen K, et al. Staphylococcal serine protease-like proteins are pacemakers of allergic airway reactions to *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):492-500.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.045
11. Thammavongsa V, Kim HK, Missiakas D, Schneewind O. Staphylococcal manipulation of host immune responses. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(9):529-543. DOI: 10.1038/nrmicro3521
12. Fuentes Y, Castro R, Rodríguez R, Martínez I, Labrada A. Eficiencia de dos pruebas diagnósticas en la determinación de alergia por ácaros en niños. *Vaccimonitor.* 2008;17(2):1-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2008000200001
13. Huvenne W, Callebaut I, Plantinga M, Vanoirbeek JA, Krysko O, Bullens D, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B facilitates allergic sensitization in experimental asthma. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(7):1079-1090. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03464.x
14. Suzaki H, Watanabe S, Pawankar R. Rhinosinusitis and asthma-microbiome and new perspectives. *Curr Opin Allergy.* 2013;13(1):45-49. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835b34f6
15. Gómez MI, Lee A, Reddy B, Muir A, Soong G, Pitt A, et al. *Staphylococcus aureus* protein A induces airway epithelial inflammatory responses by activating TNFR1. *Nat Med.* 2004;10(8):842-848. DOI: 10.1038/nm1079
16. Nagasaki T, Matsumoto H, Oguma T, Ito I, Inoue H, Iwata T, et al. Sensitization to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in smokers with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(5):408-414. DOI: 10.1016/j.anai.2017.08.001
17. Muñoz S, Herrera ML, Montero A, Umaña C. Pacientes con componente alérgico y su relación con la presencia de agentes micóticos. *Rev Med Hosp Nac Niños (Costa Rica).* 1995;30(1-2):31-34. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85461995000100005
18. Baldacci S, Maio S, Cerrai S, Sarno G, Baiz N, Simoni M, et al. Allergy and asthma: effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respir Med.* 2015;109(9):1089-1140. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.017

Emollients: benefits, key elements, and clinical application

Emolientes: beneficios, elementos clave y aplicación clínica

Gloria Gil-Castaño,¹ Ricardo Cardona¹

Abstract

The skin is the largest organ in the human body. Among other components, it contains epidermal cells, which are modified epithelial cells that rest on a basal membrane that separates them from the dermis. When the epidermis presents variations in its structural composition and the distribution of its elements, the result is the loss of large amounts of water, which perpetuates these variations and leads to permanent dehydration. Emollients are the first line of treatment for pathologies that affect the hydration of the skin, such as atopic dermatitis, which is one of the most important ones. This document entails the description of the epidermal barrier with its main components and functions, the characteristics of an altered skin barrier, and the mechanisms for its repair. Subsequently, this paper includes the definition of emollient, hydration mechanisms for the recovery of the barrier, types of emollients, the situations that must be taken into account when the use of emollients is prescribed, evidence with or without connection with their advantages, and the key points at the time of its formulation.

Key words: Epidermis; Hydration; Skin barrier; Emollients; Atopic dermatitis

Este artículo debe citarse como: Gil-Castaño G, Cardona R. Emolientes: beneficios, elementos claves y aplicación clínica. Rev Alerg Mex. 2020;67(2):128-141

ORCID

Gloria Gil-Castaño, 0000-0002-6371-9640; Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413

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

Correspondencia: Ricardo Cardona. gacesiger@gmail.com

Recibido: 2020-02-02

Aceptado: 2020-06-08

DOI: 10.29262/ram.v67i2.730



Resumen

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano; entre otros componentes comprende las células epidérmicas, las cuales son células epiteliales modificadas que descansan sobre una membrana basal separadas de la dermis. Al presentar modificaciones en su composición estructural y la distribución de sus elementos, la epidermis pierde grandes cantidades de agua, lo que perpetúa estas variaciones y llevan a deshidratación permanente. Los emolientes constituyen la primera línea de manejo para las patologías que afectan la hidratación de la piel, entre ellas una de las más importantes es la dermatitis atópica. En este documento se describe la barrera epidérmica con sus principales componentes y funciones, las características de una barrera cutánea alterada y los mecanismos para su reparación. Posteriormente se continúa con la definición de emoliente, mecanismos de hidratación para la recuperación de la barrera, tipos de emolientes, situaciones que deben considerarse al indicar su uso, la evidencia en relación con sus ventajas o no y los puntos clave al realizar su formulación.

Palabras clave: Epidermis; Hidratación; Barrera cutánea; Emolientes; Dermatitis atópica

Abreviaturas y siglas

AHA, alfa hidroxiácidos

EASI, área de eccema e índice de gravedad

POEM, medida de eccema orientada al paciente

SASSAD, seis áreas, seis signos de dermatitis atópica

Composición la barrera cutánea y determinantes estructurales de su función

La barrera cutánea se compone de queratinocitos, corneocitos, lípidos, factor hidratante natural, elementos imprescindibles para la retención de humedad, elasticidad y nutrición de la piel.

Queratinocitos

El estrato córneo consta de 10 a 15 capas de queratinocitos, los cuales reposan en una matriz lipídica y están divididos en diferentes tipos:

- Queratinocitos basales, que, como su nombre lo indica, descansan sobre la membrana basal.¹
- Queratinocitos espinosos, que reciben su nombre debido a los abundantes desmosomas que los unen, para proporcionar resistencia al estrés mecánico.²
- Queratinocitos granulares, que en su interior engloban gránulos de queratohialina y cuerpos lamelares.

Los primeros contienen filamentos de profilagrina, loricrina y queratina; los segundos están

formados por precursores del estrato córneo como ceramidas, esteroides, triglicéridos, glicoproteínas y enzimas, incluidas las lipasas, glicosidasas, proteasas, hidrolasas ácidas y fosfatasas.³ El contenido de los queratinocitos granulares se libera entre el estrato granuloso y el estrato córneo, lo que lleva a un cambio de su morfología, observando queratinocitos sin gránulos sin núcleo y rodeados de dos capas, una interna rica en proteínas y otra externa rica en lípidos.⁴

La conversión programada de queratinocitos granulares a queratinocitos cornificados implica la actividad de numerosas enzimas que descomponen los orgánulos y núcleos celulares e incluyen la proteólisis de profilagrina a subunidades monoméricas de filagrina, proteína fundamental en la matriz extracelular de la piel, debido a que promueve la agregación y formación de enlaces disulfuro entre los filamentos de queratina, cuyas funciones son esenciales para impedir la pérdida de agua^{5,6,7} (figura 1).

Lípidos

El estrato córneo entre muchas otras funciones impide la entrada de contaminantes ambientales, microorganismos patógenos y evita la pérdida excesiva

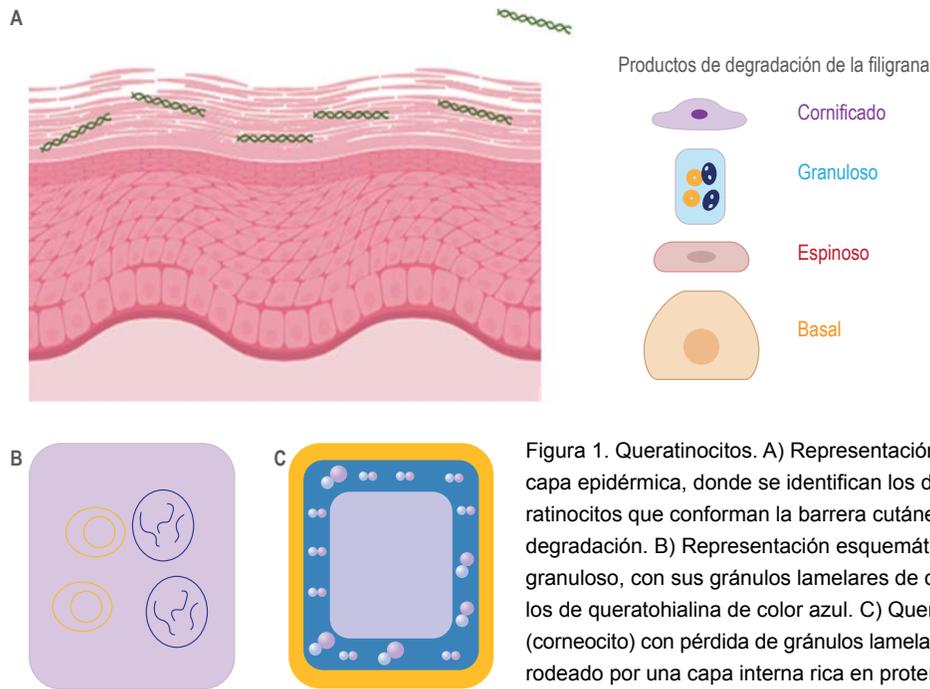


Figura 1. Queratinocitos. A) Representación esquemática de la capa epidérmica, donde se identifican los diferentes tipos de queratinocitos que conforman la barrera cutánea y sus productos de degradación. B) Representación esquemática de un queratinocito granuloso, con sus gránulos lamelares de color amarillo y gránulos de queratohialina de color azul. C) Queratinocito cornificado (corneocito) con pérdida de gránulos lamelares y de queratohialina, rodeado por una capa interna rica en proteínas (color azul) y una capa externa rica en lípidos (amarilla).

de agua de las capas más profundas de la piel.⁸ Tras la pérdida del núcleo y el citoplasma, los queratinocitos granulares se transforman en estructuras muertas, que se distribuyen formando una estructura en ladrillo con capas celulares externas resistentes, embebidas en laminillas lipídicas compuestas de ceramidas, ácidos grasos y colesterol, producidos por los cuerpos lamelares. Finalmente, este tipo de estructura en cuanto a composición y distribución impide la pérdida de agua desde las capas más profundas y proporciona una adecuada nutrición, la cual se refleja en la apariencia hidratada y saludable de la piel.^{5,9,10}

La organización estructural de los lípidos es ortorrómbica en la piel humana sana y esta configuración es esencial para la función de barrera, debido a que evita la pérdida activa de agua.¹¹ Cuando se analiza por difracción de rayos X se pueden identificar dos fases de lípidos distintas a distancias repetidas de aproximadamente 6 y 13 nm, formando las fases de periodicidad corta y larga, esta última junto con la distribución ortorrómbica desempeñan un papel clave para la función de barrera adecuada en una piel sana e inhiben la migración de agua desde la dermis a la superficie epidérmica^{12,13,14} (figura 2).

La matriz lipídica en el estrato córneo bien estructurado contiene varios compuestos repartidos aproximadamente de la siguiente forma: 50 % de ceramidas, 25 % de colesterol, 15 % de ácidos grasos libres y 10 % de ésteres de colesterol.^{15,16} En la superficie de la piel esta mezcla de lípidos se combina con cierta cantidad de agua y componentes del sudor, la mayoría de los cuales tienen propiedades higroscópicas, es decir, atraen agua desde las estructuras más profundas (dermis) creando una emulsión más soluble en aceite que en agua, que dificulta la evaporación de la misma desde el estrato córneo.¹⁷

Factor de hidratación natural

El factor de hidratación natural está formado por compuestos higroscópicos resultantes de transformaciones enzimáticas de la filagrina y se compone principalmente de aminoácidos libres (40 %), ácido pirrolinocarboxílico (12 %), sales de ácido láctico (12 %), urea (7 %), sales inorgánicas (18.5 %) y pequeñas cantidades de amoniaco, creatina, ácido úrico, sales de ácido cítrico, azúcares y péptidos^{14,16,18,19} (figura 3).

El factor hidratante natural representa de 15 a 20 % de la composición total del estrato cór-

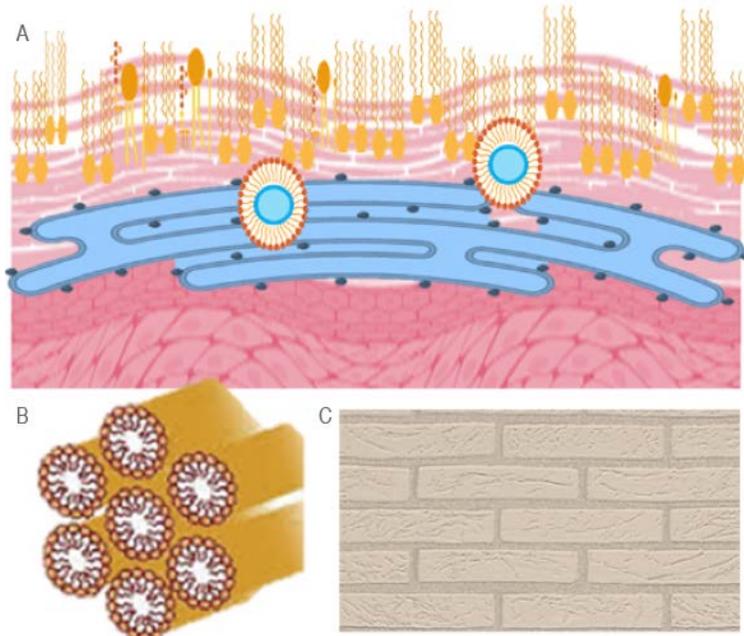


Figura 2. Organización estructural de los lípidos. A) Representación esquemática de la matriz lipídica con distribución de fases cortas y largas. B) Distribución ortorrómbica de la estructura. C) esquema de ladrillo que permite una mayor cohesión y menor pérdida de agua.

neo y actúa como un determinante de la elasticidad e hidratación; por esta razón es importante que se mantenga un equilibrio entre todos sus componentes sin dejar de lado el agua, que se requiere para procesos metabólicos, enzimáticos, descamación y degradación de desmosomas, pero que por sí sola no lograría mantener la hidratación en niveles adecuados.²⁰ Cada uno de estos elementos sumados al microbioma, las glándulas endocrinas, la cantidad y tipo de lípidos van a determinar el pH de la piel, que en condiciones estables debe variar entre 5.4 y 5.9, cifra que condiciona la frecuencia de recambio celular, tan importante al determinar el adecuado estado de salud de la piel; es así como el recambio celular va a ser alto o más frecuente en presencia de un pH neutro o alcalino, concentración de calcio y sulfato de colesterol elevados y va a ser bajo o menos frecuente a un pH ácido, concentración de calcio y sulfato de colesterol bajos.²¹

En conclusión, los determinantes de la barrera de permeabilidad están constituidos por el espesor del estrato córneo, los componentes del factor hidratante natural, la formación de la matriz lipídica y la estructura tortuosa de los lípidos, que proporciona una distancia más larga de penetración y salida de las sustancias, además de disminución en la pérdida de agua desde las capas más profundas²² (figura 4).

Alteración de la barrera cutánea

La disfunción de la barrera cutánea se asocia a tres alteraciones básicas:

- La primera, un mayor nivel de lípidos de longitud corta, tanto en las clases de ceramida como de ácidos grasos libres; esta longitud de la cadena lipídica se correlaciona con una organización menos densa, que genera mayor pérdida de agua, mientras que las cadenas más largas permiten fuerzas intermoleculares más fuertes y, en consecuencia, menor pérdida de esta.²³
- La segunda está definida por la organización de lípidos de una forma ortorrómbica a expensas de una forma hexagonal, que crea una mayor fuga de agua, con pérdida de la elasticidad y morfología del estrato córneo.
- Finalmente, además de la organización y composición de los lípidos, si el contenido total de lípidos es bajo, se considera otra variable de alteración de la barrera cutánea que lleva a escape de agua desde las capas más profundas del estrato córneo.²⁴

La xerosis es el resultado de la disminución del contenido de agua del estrato córneo, lo que conduce a descamación anormal de los corneocitos.²⁵ Para que

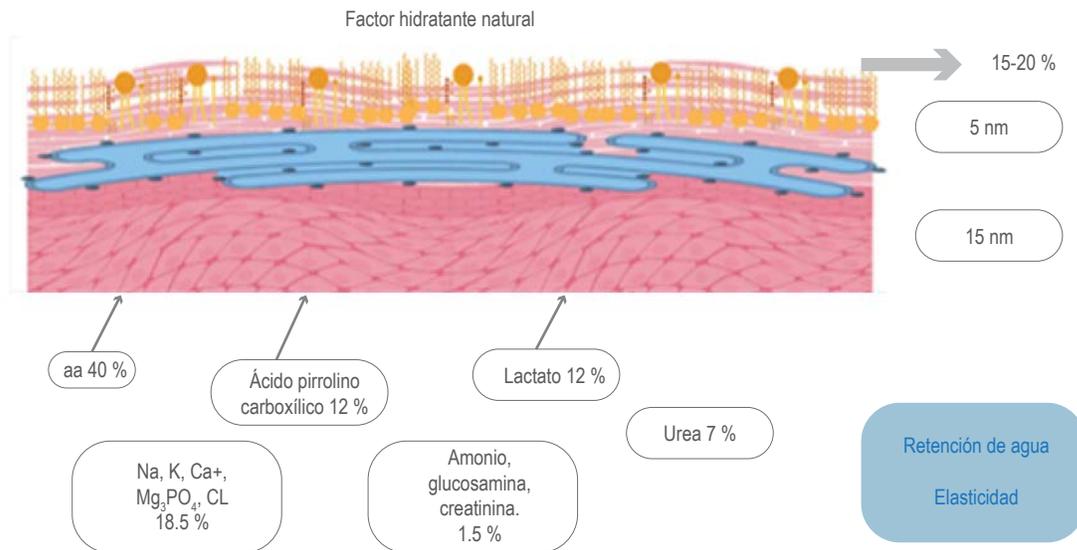


Figura 3. Representación esquemática de los porcentajes de distribución de las moléculas que constituyen el factor hidratante natural.

la piel parezca y se sienta hidratada firme y elástica, el contenido de agua en esta capa debe ser superior a 10 %. El agua se pierde por evaporación al medio ambiente en condiciones de baja humedad y debe reponerse desde las capas epidérmicas y dérmicas inferiores para restablecer las condiciones normales. La piel xerótica se debe más a un bajo contenido de agua que a evaporación de esta, lo cual se ve reflejado en los estudios de micrografía electrónica, que muestran un estrato córneo más grueso, fisurado y desorganizado.²⁶

En las lesiones cutáneas de pacientes con dermatitis atópica, el contenido de ácidos grasos libres saturados con cadenas de carbono muy largas ($\geq C_{24}$) se reduce significativamente, mientras que los ácidos grasos libres de cadena corta, en particular, el ácido palmítico y el ácido esteárico, se incrementan. Al mismo tiempo, el análisis de residuos de ceramidas muestra cantidades esencialmente aumentadas de ceramidas de cadena corta (< 42 átomos de carbono), especialmente ceramida C_{16} y ceramida C_{18} ; al contrario de las ceramidas de cadena larga (> 42 átomos de carbono, C_{24}), que se reducen sustancialmente.^{27,28}

La apoptosis es el elemento regulador más importante en el control de las poblaciones celulares, en este caso de la piel.²⁹ Es por esto que observamos

la ceramida C_{16} elevada en las lesiones y zonas vulnerables de la piel de pacientes con dermatitis atópica, elevación causada por apoptosis prematura que se observa en estas áreas, por lo que un alto porcentaje de queratinocitos en zonas de piel severamente afectada, irritada o inflamada no alcanza la madurez completa, incluido el contenido de ceramida requerido para establecer una barrera cutánea adecuada.^{27,30,31}

Reparación de la barrera cutánea

Una vez que la barrera epidérmica ha sido dañada, las señales deben transmitirse a la maquinaria intracelular para iniciar la reparación. La señal fisiológica que inicia la reparación de la barrera es la pérdida de agua transepidérmica cuantificada en 10 %, cifra suficiente para desencadenar una reacción ordenada que tiene como objetivo el restablecimiento de la barrera cutánea, este proceso está conformado por los siguientes pasos:

- Síntesis de lípidos intercelulares.
- Difusión de humedad dermoepidérmica.
- Cambios del coeficiente de reparto de humedad.

Estos pasos buscan generar oclusión del estrato córneo y también un aumento de retención de agua

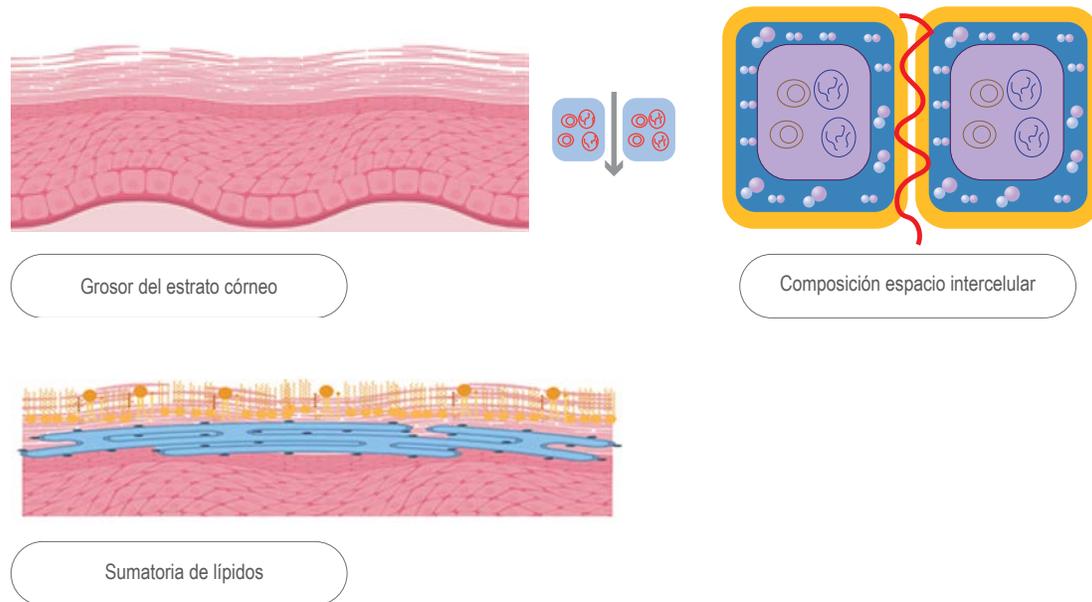


Figura 4. Representación esquemática de los determinantes de la barrera de permeabilidad entre los que se destaca el grosor del estrato córneo, la composición del espacio intercelular y la cantidad de lípidos que se encuentran en el estrato córneo.

de entre 20 y 35 %, lo que lleva a que la piel exhiba la suavidad y flexibilidad apropiada y proporcione una apariencia sana hidratada y sin grietas en su superficie.^{20,32}

La síntesis endógena de ceramidas es el primer paso en la reparación de barreras; una vez que se ha producido el daño, el reacondicionamiento solo puede ocurrir si se retrasa la pérdida de humedad y si se atrapa el agua en los sitios donde se ha perdido. Este es el objetivo de los emolientes y su mecanismo de acción permite la rehidratación de la piel por dos mecanismos principales; la oclusión que impide la fuga de agua y la hidratación por medio de la atracción de agua ubicada en las zonas más profundas de la epidermis y la dermis.^{33,34}

Definición de emoliente

Un emoliente es un producto con la capacidad de ocupar los espacios entre los queratinocitos en condiciones de piel seca, que además debe tener la capacidad de hidratar y lubricar. La capacidad de hidratación se refiere a la atracción de moléculas de agua y la disminución de la pérdida de esta a través de los espacios intercelulares; la capacidad de lubricar es la

propiedad de aumentar el deslizamiento sobre la piel y dar la apariencia de una piel lisa sin evidencia de fisuras; estas propiedades están determinadas por los tipos de componentes de los diferentes emolientes y son las que deben buscarse al elegir un emoliente para prescribirlo a los pacientes.^{33,35}

Tipos de emolientes

En la actualidad existen diversos emolientes que se adaptan fácilmente a las necesidades de los pacientes de acuerdo con su capacidad adquisitiva y el estado de su piel. Podemos encontrar dos clases principales: los emolientes para uso durante o después de la ducha y los emolientes sin enjuague.

Los emolientes para uso durante o después de la ducha se dividen en los sustitutos de jabón, emolientes de lavado antiséptico y emolientes para uso después de la ducha. Los sustitutos de jabón contienen emulsionantes, no contienen detergentes y deben usarse junto con emolientes sin enjuague; los productos emolientes de lavado antiséptico, además de lo anterior, contienen agentes antibacterianos tópicamente activos y son un complemento en los pacientes con tendencia a desarrollar infecciones en

la piel; finalmente, los aditivos de baño o emolientes para uso después de la ducha, pueden ser aceites de baño antiséptico o acetites de baño con componentes que evitan el prurito; estos aditivos de baño dejan una capa de aceite sobre la piel y ayudan a prevenir la pérdida excesiva de humedad.^{36,37,38}

Los emolientes sin enjuague se encuentran en diferentes presentaciones que deben tenerse en cuenta: los ungüentos constituyen la consistencia más grasa y concentrada de todas las presentaciones y tiene menos aditivos;³⁹ las cremas son emulsiones de aceite y agua y su consistencia es menos grasa; las lociones tienen un mayor contenido de agua que las cremas, lo que las hace más fáciles de aplicar, pero menos efectivas como emolientes; los aerosoles contienen lípidos como parafina líquida y al mismo tiempo poseen propulsores, como butano e isobuteno, para asegurar que el emoliente se expulsa del recipiente en forma de aerosol sobre la piel. Los emolientes en presentación gel son productos de aceite y agua; sin embargo, la forma en que se emulsionan es diferente de las cremas y lociones: el agente carbómero mantiene el aceite y el agua juntos mientras están en la botella, sin embargo, cuando se aplica a la piel, se disuelve y permite que el aceite y el agua se separen.⁴⁰

El emoliente ideal debe contener un humectante de entre 200 y 300 Da, un ejemplo es la urea, que por su tamaño alcanza las capas más profundas, donde restaura el contenido de agua y la función de barrera, replicando el funcionamiento del factor hidratante natural; moléculas más grandes no penetran en las regiones más profundas sino que aumentan la hidratación de los corneocitos más externos. Los lípidos no fisiológicos como aceites minerales o vegetales actúan como un sustituto de los lípidos naturales y reducen la pérdida de agua transepidermica (oclusión).⁴¹ Por otro lado, los lípidos fisiológicos como las ceramidas y el glicerol están implicados en el mantenimiento de los elementos estructurales del estrato córneo y pueden mediar los estímulos que desencadenan la diferenciación epidérmica.^{42,43,44}

Principales mecanismos de hidratación

Los principales mecanismos de hidratación son la oclusión y la humectación.

Los agentes oclusivos funcionan formando una delgada película hidrofóbica en la superficie de la piel para retardar la pérdida transepidermica de hu-

medad, son similares a las bicapas lipídicas intercelulares de ceramida, colesterol y ácidos grasos libres; entre ellos se incluyen la lanolina, aceites minerales, ceramidas, parafina y silicona.^{45,46} La oclusión no es suficiente para generar una buena hidratación; solo impide que el agua ubicada en la región epidérmica no se pierda, por lo que se requiere, además, la participación de moléculas que atrapen agua dentro de la capa epidérmica, ocupando los espacios intercelulares para generar la apariencia de una superficie lisa y suave.⁴⁷

Se dice que el agente más oclusivo y fisiológico es la vaselina, la cual reduce la pérdida de agua transepidermica en 99 %, permitiendo que suficiente vapor de agua salga de la piel para iniciar la reparación de la barrera.^{20,48} La vaselina es una sustancia inerte, no se une a proteínas ni sufre alteraciones químicas en la piel, reduce el prurito al crear una película protectora sobre las terminaciones nerviosas epidérmicas y penetra el espacio entre los corneocitos.⁴⁹

La lanolina, también conocida como grasa de lana o cera de lana, se produce a partir de las glándulas sebáceas de las ovejas. Existen diferentes derivados de lanolina en el mercado, según el método de extracción y modificación. Aunque a menudo se agrega a los emolientes por su efecto de oclusión, se han realizado muy pocos estudios acerca de su eficacia en pacientes con dermatitis atópica.¹⁰

La silicona tópica es hipoalérgica, es un líquido inodoro, incoloro, no tóxico, insoluble en agua, pero permeable al vapor de agua, que ocupa los espacios entre los corneocitos descamativos.⁵⁰

En cuanto a las ceramidas, se han identificado nueve diferentes y se han duplicado sintéticamente para su inclusión en formulaciones emolientes, teniendo en cuenta su importancia en la formación de una barrera cutánea.^{27,51,52}

En relación con la humectación, los humectantes son sustancias que atraen el agua como esponjas sobre y en la piel; entre ellos se encuentran la glicerina, ácido hialurónico, lactato de sodio, urea, propilenglicol, sorbitol, ácido pirrolinocarboxílico, alfa hidroxiácidos. La mayoría de los humectantes extraen agua de la epidermis y la dermis más profundas, generando una ocupación de los espacios entre los queratinocitos, pero para que esto ocurra también es necesaria una humedad ambiental superior a 70 %; debido a este factor, la exposición a climas fríos implica el uso de emolientes con mayor

frecuencia dada la falta de humedad que se presenta en las bajas temperaturas.⁵³ La recuperación de la hidratación de la piel ocurre de adentro hacia afuera, por ello, la aplicación tópica de agua únicamente no es efectiva, a menos que se aplique inmediatamente un agente oclusivo para atrapar el agua en la superficie de la piel.^{43,54}

Las cremas hidratantes que contienen solo humectantes en realidad aumentan la pérdida de agua transepidérmica cuando se aplican sobre la piel que posee una barrera defectuosa, por ejemplo, la aplicación de glicerina tópica aumenta la pérdida de agua transepidérmica en 29 % si no se formula en combinación con un ocluyente que impida la pérdida de agua del estrato córneo que ya está deshidratado.⁴⁷

Se ha demostrado que la urea reduce la pérdida de agua, mejora la hidratación y la retención de agua; con una concentración de 10 % funciona como un humectante endógeno natural al reemplazar el agua en condiciones de baja humedad y mantener un estrato córneo fluido.^{19,55}

Los alfa hidroxiácidos (AHA) incluyen tres categorías: los ácidos monocarboxílicos (ácido glicólico), ácidos dicarboxílicos (ácido málico) y ácidos tricarboxílicos (ácido cítrico). Los AHA de baja concentración (1 %) pueden alterar el pH de las tres capas externas del estrato córneo; por su parte, los AHA de mayor concentración (10 %) pueden afectar el pH del estrato córneo de 10 a 20 capas de profundidad. Cuando se usa en piel humana, las diferentes concentraciones de AHA tienen beneficios terapéuticos y cosméticos, como un sistema integrado que sirve como barrera física e inmunológica a factores externos dañinos y previene la ruptura del ADN.⁵⁶

¿Qué debe considerarse al prescribir un emoliente?

Cuando se prescribe un emoliente es importante tener presente las preferencias del paciente, la consistencia y la concentración, el tipo de labor que desempeña, los factores económicos, la susceptibilidad a infecciones, el antecedente de dermatitis de contacto, la dermatitis atópica, las actividades de ocio y diferentes patologías que impliquen la alteración de la barrera cutánea. Además, es importante conocer que las presentaciones en loción y crema tienen una consistencia más delgada y menos grasa que permiten mayor absorción y cosméticamente son más aceptables; mientras que los geles y los ungüentos poseen

una consistencia más gruesa, más grasa, tienen una mayor duración de acción, y debido a que contienen menos conservantes pueden causar menos irritación; también es de gran importancia informar al paciente el riesgo de caídas, irritación e incendio de acuerdo con los componentes de cada emoliente.⁵⁷

Por lo tanto, es esencial que en pacientes con piel muy seca, el emoliente contenga una mayor proporción de grasa, en este caso, estaría indicado el uso de un emoliente tipo ungüento en lugar de una crema, loción o gel, pero del mismo modo debemos indagar las preferencias del paciente y de acuerdo con esta información complementar el manejo con aditivos de baño o emolientes que contengan antisépticos en el caso de pacientes susceptibles a infecciones cutáneas, para así lograr una adherencia adecuada. Igualmente debemos verificar con frecuencia en las consultas de seguimiento, el cumplimiento del régimen indicado al paciente, sus opiniones en relación con el mismo y el cambio o adición de otras presentaciones emolientes, lo que brindará la posibilidad de un tratamiento integral que permita la efectividad en el control de su enfermedad cutánea.

Se debe aplicar regularmente un emoliente tópico sin enjuague sobre la piel para mantenerla bien hidratada.⁵⁸ Las cantidades variarán, entre 250 y 600 g por semana, dependiendo del grado de xerosis, extensión de esta y tamaño del individuo. Para un niño, 250 g a la semana es lo indicado y para un adulto, 500 a 600 g a la semana. La unidad de falange distal es la cantidad de ungüento, crema o gel, obtenida al presionar un tubo con un orificio de 5 mm de diámetro, aplicado desde la articulación interfalángica distal hasta la punta del dedo índice en su lado palmar, que corresponde a 0.5 g.⁵⁹ Para cada segmento del cuerpo (región facial, brazos, tórax, abdomen, parte superior de la espalda, parte inferior de la espalda, muslos, genitales y miembros inferiores) una dosis baja correspondería a dos gramos al día; una dosis media, 5 g al día; y dosis alta, 10 g al día.⁵⁹

Los sustitutos de jabón deben aplicarse en la piel con las manos y posteriormente enjuagarse; no poseen agentes tensoactivos, por lo tanto limpian la piel sin irritarla, reseca-la y sin destruir los lípidos fisiológicos. Los aditivos de baño se aplican al finalizar la limpieza durante la ducha, dejan una capa de grasa en la piel impidiendo la pérdida de agua.⁶⁰ Los emolientes sin enjuague deben aplicarse después de

la ducha, la piel debe secarse suavemente, dejándola ligeramente húmeda y proceder a su aplicación; si se deben aplicar en otro momento del día, previamente realizar lavado de manos. Los emolientes se deben aplicar suavemente sobre la piel, no se deben frotar continuamente, se debe esperar que el producto se absorba para proceder con la aplicación de otras sustancias tóxicas (por ejemplo, esteroides tópicos).

Lo que dice la evidencia científica

Las guías europeas de dermatitis atópica en sus recomendaciones indican que la hidratación de la piel se mantiene mediante la aplicación de humectantes al menos dos veces al día con una base hidrófila, por ejemplo, urea a 5 %; las bases lipofílicas también han demostrado ser útiles en el manejo de esta patología.⁶¹ Asimismo, recomiendan el uso de aceite de baño, gel de ducha, emulsiones o soluciones micelares que mejoren el defecto de barrera. El uso de productos de aceite puro como el aceite de coco en lugar de emolientes secará la piel, aumentará la pérdida de agua transepidérmica y, por lo tanto, no se recomienda.^{61,62}

La urea puede causar irritación y disfunción renal en los bebés y debe evitarse; los niños pequeños deben tratarse con concentraciones más bajas que los adultos y en algunos estudios se ha observado que el glicerol es mejor tolerado.^{63,64}

La recomendación es usar emolientes sin enjuague inmediatamente después del baño.⁶⁰ Solo se deben usar preparaciones emolientes desprovistas de alérgenos proteicos y haptenos, los cuales con frecuencia causan alergia de contacto (como la lanolina, el alcohol de cera de lana, o metilisotiazolona, y el propilenglicol), especialmente en el grupo de edad más vulnerable, como los menores de dos años.⁶⁵

Algunos emolientes pueden contener, además de un agente oclusivo e hidratante, saponinas, flavonoides, extractos de plántulas de avena libres de proteínas, o lisados bacterianos de *Aquaphilus dolomiae* o *Vitreoscilla filiformis*, que mejoran las lesiones de dermatitis atópica e influyen en el microbioma de la piel. Los datos de investigación *in vitro* y clínica han proporcionado información alentadora, pero aún limitada respecto a su uso.^{66,67,68,69,70}

Algunos humectantes mejoran la xerosis y función de barrera de la piel en la dermatitis atópica.⁷¹ Estudios limitados han demostrado que la aplicación

de emolientes durante una semana puede mejorar la dermatitis atópica leve a moderada. Al comparar el uso de emolientes de venta libre con emolientes de alto costo, se observó que poseen una eficacia similar en el tratamiento de la dermatitis atópica infantil leve a moderada.⁷² Además, el uso diario de emolientes desde el nacimiento puede reducir significativamente la incidencia de dermatitis atópica en la población de alto riesgo.^{73,74} La principal limitación de los estudios es su duración relativamente corta. Actualmente se realizan ensayos más largos que posiblemente proporcionarán información más exacta de los beneficios del uso de emolientes en un futuro próximo.⁷⁵

Los ensayos comparativos entre productos hidratantes son pocos y los realizados no han demostrado que uno sea superior a otro. Un estudio de 39 sujetos con dermatitis atópica leve a moderada no encontró diferencias en la eficacia entre la crema hidrolipídica que contiene ácido glicirretínico, ceramidas, colesterol, ácidos grasos libres y una crema hidratante protectora de la piel con base en petrolato cuando se usa por tres semanas.⁷⁴ Otro estudio no mostró diferencias con el uso de una crema hidratante con base en petrolato y un emoliente que contiene palmitoiletanolamida, durante un periodo de aplicación de cuatro semanas.⁷⁶

El emoliente correcto debe ser seguro, efectivo, económico y libre de aditivos, fragancias y agentes potencialmente sensibilizantes.⁵¹ Una revisión sistemática de Cochrane de 2017 en la que se evaluó emolientes e hidratantes para el manejo del eccema, concluyó que, en general, teniendo en cuenta los resultados de diversos estudios y comparaciones, la eficacia de los humectantes y emolientes en el restablecimiento de la barrera cutánea no fue estadísticamente significativa.⁷⁷

Un ensayo controlado aleatorizado de niños con eccema entre uno y 11 años no encontró evidencia de un beneficio clínicamente significativo de los aditivos de baño emolientes, cuando se usa además del manejo emoliente sin enjuague.⁷⁸ Un estudio que comparó el cambio en los puntuaciones entre cinco medidas de severidad del eccema —medida de eccema orientada al paciente (POEM), área de eccema e índice de gravedad (EASI), seis áreas, seis signos de dermatitis atópica (SASSAD) e hidratación de la piel (corneometría)— con cuatro tipos de emolientes en niños hasta cinco años de edad durante 12 se-

manas concluyó que la severidad del eccema mejoró en todos los grupos con el uso de cualquier emoliente independientemente del tipo de ingredientes y presentación (en crema, loción gel o ungüento).⁷⁹

Actualmente está en curso una investigación sobre el uso profiláctico de un emoliente con ceramida en el desarrollo de dermatitis atópica, más allá del periodo de tratamiento activo y el desarrollo de alergias alimentarias y sensibilización alérgica. Los resultados de este ensayo ayudarán a aclarar el papel de la barrera cutánea como una ruta de sensibilización alérgica que desencadena una enfermedad alérgica posterior.⁸⁰

Puntos clave

- La hidratación de la piel del paciente alérgico es fundamental en el manejo integral de su padecimiento.
- El emoliente debe contener un agente oclusivo y un agente hidratante.
- El emoliente ideal no solo deberá ser un agente oclusivo, como la vaselina, si no que es necesario que aporte un producto higroscópico como la urea o el lactato.
- Es clave que el paciente entienda la importancia de usar este tipo de productos para mejorar su barrera cutánea.

Referencias

1. Murata T, Honda T, Egawa G, Yamamoto Y, Ichijo R, Dainichi T, et al. Transient elevation of cytoplasmic calcium ion concentration at a single cell level precedes morphological changes of epidermal keratinocytes during cornification. *Sci Rep.* 2018;8(1):6610. DOI: 10.1038/s41598-018-24899-7
2. Jonca N, Leclerc EA, Caubet C, Simon M, Guerrin M, Serre G. Córneodesmosomes and córneodesmosin: From the stratum córneum cohesion to the pathophysiology of genodermatoses. *Eur J Dermatology.* 2011;21(2 Suppl):35-42. DOI: 10.1684/ejd.2011.1264
3. Ishida-Yamamoto A, Igawa S, Kishibe M. Molecular basis of the skin barrier structures revealed by electron microscopy. *Exp Dermatol.* 2018;27(8):841-846. DOI: 10.1111/exd.13674
4. Ishida-Yamamoto A, Simon M, Kishibe M, Miyauchi Y, Takahashi H, Yoshida S, et al. Epidermal lamellar granules transport different cargoes as distinct aggregates. *J Invest Dermatol.* 2004;122(5):1137-1144. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2004.22515.x
5. De Jager M, Groenink W, van der Spek J, Janmaat C, Gooris G, Ponc M, et al. Preparation and characterization of a stratum córneum substitute for in vitro percutaneous penetration studies. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1758(5):636-644. DOI: 10.1016/j.bbame.2006.04.001
6. Feingold KR, Elias PM. Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1841(3):280-294. DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.11.007
7. Elias PM, Gruber R, Crumrine D, Menon G, Williams ML, Wakefield J, et al. Formation and functions of the córneocyte lipid envelope (CLE). *Biochim Biophys Acta.* 2014;1841(3):314-318. DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.09.011
8. Meguro S, Arai Y, Masukawa Y, Uie K, Tokimitsu I. Relationship between covalently bound ceramides and transepidermal water loss (TEWL). *Arch Dermatol Res.* 2000;292(9):463-468. DOI: 10.1007/s004030000160
9. Behne M, Uchida Y, Seki T, Ortiz-de Montellano P, Elias PM, Holleran WM. Omega-hydroxyceramides are required for córneocyte lipid envelope (CLE) formation and normal epidermal permeability barrier function. *J Invest Dermatol.* 2000;114(1):185-192. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00846.x
10. Hon KL, Kung JSC, Ng WGG, Leung TF. Emollient treatment of atopic dermatitis: latest evidence and clinical considerations. *Drugs Context.* 2018;7:212530. DOI: 10.7573/dic.212530
11. Berkers T, van Dijk L, Absalah S, van Smeden J, Bouwstra JA. Topically applied fatty acids are elongated before incorporation in the stratum córneum lipid matrix in compromised skin. *Exp Dermatol.* 2017;26(1):36-43. DOI: 10.1111/exd.13116
12. De Jager M, Groenink W, Bielsa I, Guivernau R, Andersson E, Angelova N, et al. A novel in vitro percutaneous penetration model: Evaluation of barrier properties with P-aminobenzoic acid and two of its derivatives. *Pharm Res.* 2006;23(5):951-960. DOI: 10.1007/s11095-006-9909-1

13. Van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum córneum lipids: their role for the skin barrier function in healthy subjects and atopic dermatitis patients. *Eur PMC*. 2016;49:8-26. DOI: 10.1159/000441540
14. Ananthapadmanabhan KP, Mukherjee S, Chandar P. Stratum córneum fatty acids: their critical role in preserving barrier integrity during cleansing. *Int J Cosmet Sci*. 2013;35(4):337-345. DOI: 10.1111/ics.12042
15. Wertz PW, van den Bergh B. The physical, chemical and functional properties of lipids in the skin and other biological barriers. *Chem Phys Lipids*. 1998;91(2):85-96. DOI: 10.1016/S0009-3084(97)00108-4
16. Rawlings A V, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther*. 2004;17(Suppl 1):43-48. DOI: 10.1111/j.1396-0296.2004.04s1005.x
17. Verdier-Sévrain S, Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(2):75-82. DOI: 10.1111/j.1473-2165.2007.00300.x
18. Feuillie C, Vitry P, McAleer MA, Kezic S, Irvine AD, Geoghegan JA, et al. Adhesion of *Staphylococcus aureus* to Córneocytes from atopic dermatitis patients is controlled by natural moisturizing factor levels. *mBio*. 2018;9(4). DOI: 10.1128/mBio.01184-18
19. Celleno L. Topical urea in skincare: a review. *Dermatol Ther*. 2018;31(6):e12690. DOI: 10.1111/dth.12690
20. Draelos ZD. The science behind skin care: moisturizers. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(2):138-144. DOI: 10.1111/jocd.12490
21. Seweryn A. Interactions between surfactants and the skin-theory and practice. *Adv Colloid Interface Sci*. 2018;256:242-255. DOI: 10.1016/j.cis.2018.04.002
22. Moore DJ, Rawlings A V. The chemistry, function and (patho)physiology of stratum córneum barrier ceramides. *Int J Cosmet Sci*. 2017;39(4):366-372. DOI: 10.1111/ics.12399
23. Van Smeden J, Janssens M, Kaye ECJ, Caspers PJ, Lavrijsen AP, Vreeken RJ, et al. The importance of free fatty acid chain length for the skin barrier function in atopic eczema patients. *Exp Dermatol*. 2014;23(1):45-52. DOI: 10.1111/exd.12293
24. Janssens M, van Smeden J, Puppels GJ, Lavrijsen APM, Caspers PJ, Bouwstra JA. Lipid to protein ratio plays an important role in the skin barrier function in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2014;170(6):1248-1255. DOI: 10.1111/bjd.12908
25. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kerschner M, Itschert G, Dippel M, et al. Diagnosis and treatment of xerosis cutis—a position paper. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(Suppl 7):3-33. DOI: 10.1111/ddg.13906
26. Vyumvuhore R, Michael-Jubeli R, Verzeaux L, Boudier D, Bordes S, Libong D, et al. Lipid organization in xerosis: the key of the problem? *Int J Cosmet Sci*. 2018;40(6):549-554. DOI: 10.1111/ics.12496
27. Blaess M, Deigner HP. Derailed ceramide metabolism in atopic dermatitis (AD): a causal starting point for a personalized (basic) therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3967. DOI: 10.3390/ijms20163967
28. Ishikawa J, Narita H, Kondo N, Hotta M, Takagi Y, Masukawa Y, et al. Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol*. 2010;130(10):2511-2514. DOI: 10.1038/jid.2010.161
29. Huppertz B, Frank HG, Kaufmann P. The apoptosis cascade-morphological and immunohistochemical methods for its visualization. *Anat Embryol (Berl)*. 1999;200(1):1-18. DOI: 10.1007/s004290050254
30. Franco J, Ferreira C, Paschoal Sobreira TJ, Sundberg JP, HogenEsch H. Profiling of epidermal lipids in a mouse model of dermatitis: Identification of potential biomarkers. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196595. DOI: 10.1371/journal.pone.0196595
31. Kanoh H, Ishitsuka A, Fujine E, Matsuhaba S, Nakamura M, Ito H, et al. IFN- γ reduces epidermal barrier function by affecting fatty acid composition of ceramide in a mouse atopic dermatitis model. *J Immunol Res*. 2019;2019:3030268. DOI: 10.1155/2019/3030268
32. Lee SE, Lee SH. Skin barrier and calcium. *Ann Dermatol*. 2018;30(3):265-275. DOI: 10.5021/ad.2018.30.3.265
33. Draelos DZ. Therapeutic moisturizers. *Dermatol Clin*. 2000;18(4):597-607. DOI: 10.1016/s0733-8635(05)70210-2
34. Van Smeden J, Janssens M, Gooris GS, Bouwstra JA. The important role of stratum córneum lipids for the cutaneous barrier function. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(3):295-313. DOI: 10.1016/j.bbali.2013.11.006

35. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. *J Dermatol.* 2019;46(12):1053-1101. DOI: 10.1111/1346-8138.15090
36. Moncrieff G, Cork M, Lawton S, Kokiet S, Daly C, Clark C. Use of emollients in dry-skin conditions: consensus statement. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38(3):231-238. DOI: 10.1111/ced.12104
37. Bath emollients for atopic eczema: why use them? *Drug Ther Bull.* 2007;45(10):73-75. DOI: 10.1136/dtb.2007.09.0015
38. Topical therapy for scalp psoriasis in adults. *Drug Ther Bull.* 2012;50(3):33-36. DOI: 10.1136/dtb.2012.02.0093
39. Kusari A, Han AM, Virgen CA, Matiz C, Rasmussen M, Friedlander S, et al. Evidence-based skin care in preterm infants. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(1):16-23. DOI: 10.1111/pde.13725
40. Lodén M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(11):771-788. DOI: 10.2165/00128071-200304110-00005
41. Yang EJ, Hendricks AJ, Beck KM, Shi VY. Bioactive: a new era of bioactive ingredients in topical formulations for inflammatory dermatoses. *Dermatol Ther.* 2019;32(6). DOI:10.1111/dth.13101
42. Li Q, Fang H, Dang E, Wang G. The role of ceramides in skin homeostasis and inflammatory skin diseases. *J Dermatol Sci.* 2019;97(1):2-8. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2019.12.002
43. Proksch E, Berardesca E, Misery L, Engblom J, Bouwstra J. Dry skin management: practical approach in light of latest research on skin structure and function. *J Dermatolog Treat.* 2019:1-7. DOI: 10.1080/09546634.2019.1607024
44. Stettler H, Kurka P, Wagner C, Sznurkowska K, Czernicka O, Böhling A, et al. A new topical panthenol-containing emollient: skin-moisturizing effect following single and prolonged usage in healthy adults, and tolerability in healthy infants. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(3):251-257. DOI: 10.1080/09546634.2016.1218417
45. Giam YC, Hebert AA, Dizon MV, van Bever H, Tiongco-Recto M, Kim KH, et al. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy.* 2016;6(2):120. DOI: 10.5415/apallergy.2016.6.2.120
46. Hon KL, Leung AKC, Barankin B. Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(5):389-399. DOI: 10.1007/s40257-013-0033-9
47. Lachapelle JM, Gimenez-Arnau A, Metz M, Peters J, Proksch E. Best practices, new perspectives and the perfect emollient: optimizing the management of contact dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(3):241-251. DOI: 10.1080/09546634.2017.1370074
48. Czarnowicki T, Malajian D, Khattri S, Correa-da Rosa J, Finney R, Dhingra N, et al. Petrolatum: barrier repair and antimicrobial responses underlying this "inert" moisturizer. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1091-1102.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.013
49. Vaillant L, Georgescu G, Rivollier C, Delarue A. Combined effects of glycerol and petrolatum in an emollient cream: a randomized, double-blind, crossover study in healthy volunteers with dry skin. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(6):1399-1403. DOI: 10.1111/jocd.13163
50. Benedetto A V. What's new in cosmetic dermatology. *Dermatol Clin.* 2019;37(1):117-128. DOI: 10.1016/j.det.2018.08.002
51. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116-132. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.03.023
52. Tessema EN, Gebre-Mariam T, Neubert RHH, Wohlrab J. Potential applications of phyto-derived ceramides in improving epidermal barrier function. *Skin Pharmacol Physiol.* 2017;30(3):115-138. DOI: 10.1159/000464337
53. Spada F, Barnes TM, Greive KA. Skin hydration is significantly increased by a cream formulated to mimic the skin's own natural moisturizing systems. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;11:491-497. DOI: 10.2147/CCID.S177697
54. Danby SG, Brown K, Higgs-Bayliss T, Chittock J, Albenali L, Cork MJ. The effect of an emollient containing urea, Ceramide NP, and lactate on skin barrier structure and function in older people with dry skin. *Skin Pharmacol Physiol.* 2016;29(3):135-147. DOI: 10.1159/000445955

55. Mojumdar EH, Pham QD, Topgaard D, Sparr E. Skin hydration: interplay between molecular dynamics, structure and water uptake in the stratum corneum. *Sci Rep.* 2017;7(1):15712. DOI: 10.1038/s41598-017-15921-5
56. Tang SC, Yang JH. Dual effects of alpha-hydroxy acids on the skin. *Molecules.* 2018;23(4):863. DOI: 10.3390/molecules23040863
57. Ridd MJ, Roberts A, Grindlay D, Williams HC. Which emollients are effective and acceptable for eczema in children? *BMJ.* 2019;367:l5882. DOI: 10.1136/bmj.l5882
58. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology.* 2007;214(1):61-67. DOI: 10.1159/000096915
59. Gelmetti C, Wollenberg A. Atopic dermatitis-all you can do from the outside. *Br J Dermatol.* 2014;170:19-24. DOI: 10.1111/bjd.12957
60. Chiang C, Eichenfield LF. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(3):273-278. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2009.00911.x
61. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Gieler U, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(5):657-682. DOI: 10.1111/jdv.14891
62. Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30(3):351-368. DOI: 10.1016/j.iac.2010.06.005
63. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(5):729-747. DOI: 10.1111/jdv.13599
64. Lodén M, Andersson A-C, Anderson C, et al. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(1):45-47. DOI: 10.1080/000155502753600885
65. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med.* 2003;348(11):977-985. DOI: 10.1056/NEJMoa013536
66. Mandeau A, Aries MF, Boé JF, Brenk M, Crebassa-Trigueros V, Bieber T, et al. Rhealba® oat plantlet extract: evidence of protein-free content and assessment of regulatory activity on immune inflammatory mediators. *Planta Med.* 2011;77(9):900-906. DOI: 10.1055/s-0030-1250649
67. Gueniche A, Knautt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1357-1363. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x
68. Bianchi P, Theunis J, Casas C, et al. Effects of a new emollient-based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(2):165-171. DOI: 10.1111/pde.12786
69. Aries MF, Hernandez-Pigeon H, Vaissière C, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:421-434. DOI: 10.2147/CCID.S113180
70. Fostini AC, Georgescu V, Decoster CJ, Girolomoni G. A cream based on *aquaphilus dolomiae* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans. *Eur J Dermatol.* 2017;27(3):317-318. DOI: 10.1684/ejd.2017.2994
71. Boralevi F, Saint-Aroman M, Delarue A, Raudsepp H, Kaszuba A, Bylaite M, et al. Long-term emollient therapy improves xerosis in children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28(11):1456-1462. DOI: 10.1111/jdv.12314
72. Angelova-Fischer I, Neufang G, Jung K, Fischer TW, Zillikens D. A randomized, investigator-blinded efficacy assessment study of stand-alone emollient use in mild to moderately severe atopic dermatitis flares. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28:9-15. DOI: 10.1111/jdv.12479

73. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):818-823. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.005
74. Horimukai K, Morita K, Narita M, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):824-830.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.060
75. Spada F, Barnes TM, Greive KA. Emollient formulations containing antiseptics reduce effectively the level of *Staphylococcus aureus* on skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:639-645. DOI: 10.2147/CCID.S215023
76. Draelos ZD. An evaluation of prescription device moisturizers. *J Cosmet Dermatol.* 2009;8(1):40-43. DOI: 10.1111/j.1473-2165.2009.00422.x
77. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(2):CD012119. DOI: 10.1002/14651858.CD012119.pub2
78. Santer M, Ridd MJ, Francis NA, Stuart B, Rumsby K, Becque T, et al. Emollient bath additives for the treatment of childhood eczema (BATHE): multicentre pragmatic parallel group randomised controlled trial of clinical and cost effectiveness. *BMJ.* 2018;361:k1332. DOI: 10.1136/bmj.k1332
79. Ridd MJ, Gaunt DM, Guy RH, Redmond NM, Garfield K, Ball N, et al. Comparison of patient (POEM), observer (EASI, SASSAD, TIS) and córneometry measures of emollient effectiveness in children with eczema: findings from the COMET feasibility trial. *Br J Dermatol.* 2018;179(2):362-370. doi:10.1111/bjd.16475
80. Lowe A, Su J, Tang M, Lodge CJ, Matheson M, Allen KJ, et al. PEBBLES study protocol: A randomised controlled trial to prevent atopic dermatitis, food allergy and sensitisation in infants with a family history of allergic disease using a skin barrier improvement strategy. *BMJ Open.* 2019;9(3):e024594. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024594

General concepts of humoral immune deficiencies

Conceptos generales de las inmunodeficiencias humorales

María Guadalupe Velásquez-Ortiz,¹ Patricia María O'Farrill-Romanillos,² Laura Berrón-Ruiz¹

Abstract

Humoral immune deficiencies (HID) comprise a group of diseases characterized by the impossibility to develop an effective immune response mediated by immunoglobulins (Ig). Patients with HID have infections caused by capped extracellular bacteria, mainly in the respiratory and/or gastrointestinal tract, and a higher predisposition to suffer from autoimmune diseases and cancer. Some of them are caused by well-defined genetic defects, while the cause of others is unknown. The clinical manifestations of some HID may be late and the diagnosis is supported by laboratory tests, such as serum level of the Ig, determination of lymphocyte populations, and functional studies. Gamma-globulin replacement therapy significantly decreases serious infections. In order to achieve an early diagnosis, it is necessary to maintain a high index of suspicion and evaluate the clinical and laboratory manifestations that suggest HID. Mass sequencing technologies have favored the description of mutations in various genes that lead to a clinical HID phenotype; which paves the way to a better understanding of immune pathologies in HID.

Key words: Humoral immune deficiencies; Diagnostic criteria; Human inborn errors of immunity

Este artículo debe citarse como: Velásquez-Ortiz MG, O'Farrill-Romanillos PM, Berrón-Ruiz L. Conceptos generales de las inmunodeficiencias humorales. Rev Alerg Mex. 2020;67(2):142-164

ORCID

María Guadalupe Velásquez-Ortiz, 0000-0002-8984-0246; Patricia María O'Farrill-Romanillos, 0000-0002-7186-1372; Laura Berrón-Ruiz, 0000-0002-3290-8705

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

Correspondencia: Laura Berrón-Ruiz. lberronruiz@yahoo.com.mx

Recibido: 2020-06-03

Aceptado: 2020-06-12

DOI: 10.29262/ram.v67i2.763



Resumen

Las inmunodeficiencias humorales (IDH) comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por la imposibilidad de desarrollar una respuesta inmune efectiva mediada por inmunoglobulinas. Los pacientes con IDH presentan infecciones por bacterias extracelulares encapsuladas, principalmente en el tracto respiratorio o gastrointestinal y una mayor predisposición a padecer enfermedades autoinmunes y cáncer. Algunas se originan por defectos genéticos bien definidos y en otras se desconoce la causa. Las manifestaciones clínicas de algunas IDH pueden ser tardías y el diagnóstico se apoya en pruebas de laboratorio como la concentración en suero de las inmunoglobulinas, determinación de poblaciones linfocitarias y estudios funcionales. El tratamiento de reemplazo con gammaglobulinas disminuye significativamente las infecciones graves. Para lograr un diagnóstico temprano es necesario un alto índice de sospecha y evaluar las manifestaciones clínicas y de laboratorio sugestivas de IDH. Las tecnologías de secuenciación masiva han favorecido la descripción de mutaciones en varios genes que llevan a un fenotipo clínico de IDH, con lo que se abre el camino para comprender mejor las inmunopatologías en las IDH.

Palabras clave: Inmunodeficiencias humorales; Criterios diagnósticos; Errores innatos humanos de la inmunidad

Abreviaturas y siglas

AID, deaminasa de citidinas inducida por activación

BTK, tirosin cinasa de Bruton

CD40L, ligando de CD40

CAML, ligando de la ciclofilina modulador de calcio

H SCT, trasplante de células troncales hematopoyéticas

IDCV, inmunodeficiencia común variable

IDH, inmunodeficiencias humorales

IEI, *inborn errors of immunity*

IgAD, deficiencia selectiva de IgA

KREC, círculos de escisión de recombinación kappa

NGS, secuenciación masiva

PIK3CD, cinasa 3 de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato

TGP, técnica de panel genético dirigido

TWEAK, factor de necrosis tumoral parecido al inductor débil de apoptosis

UNG, uracilo-DNA glicosilasa

WES, secuenciación del exoma completo

WGS, secuenciación del genoma completo

XLA, agammaglobulinemia ligada a X

Antecedentes

Las inmunodeficiencias primarias, ahora llamadas errores innatos humanos de la inmunidad (*inborn errors of immunity*, IEI) según la última clasificación de 2019,¹ son un grupo de enfermedades heterogéneas caracterizadas por la combinación de varias anomalías del sistema inmunológico, causadas por mutaciones monogénicas de la línea germinal que resulta en pérdida o ganancia de función de una proteína; estos defectos genéticos desencadenan alteraciones en los mecanismos de defensa comandados tanto por los componentes de la inmunidad innata como de la adaptativa.² Los pacientes con inmunodeficiencias primarias presentan infecciones recurrentes debido a una función deficiente o ausente de uno

a más componentes del sistema inmunológico, que predispone a un incremento en la frecuencia de manifestaciones autoinmunes, procesos proliferativos granulomatosos y cancerosos.³

La incidencia global de los IEI se ha estimado en 1:10 000 nacimientos.⁴ Las IEI comprenden un grupo heterogéneo de más de 406 trastornos con 430 diferentes defectos genéticos, enumerados por el Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas y la Organización Mundial de la Salud. Estas organizaciones dividen a los IEI en 10 grupos principalmente, dependiendo de su fenotipo clínico e inmunológico. Los diversos defectos congénitos o adquiridos pueden afectar tanto al sistema inmu-

ne innato como al adquirido. Los IEI más comunes son predominantemente trastornos de anticuerpos o inmunodeficiencias humorales (56.66 %), IEI bien definidos o inmunodeficiencias combinadas con características asociadas o sindrómicas (13.91 %), trastornos fagocíticos o defectos congénitos de fagocitos (8.73 %), deficiencias predominantemente de células T o inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular o humoral (7.47 %) y deficiencias del complemento (4.89 %).⁵

Las inmunodeficiencias humorales (IDH) son un grupo muy destacado, ya que son las reportadas en el mayor número de pacientes, es decir, son las que con mayor frecuencia se diagnostican; sus características principales son que los pacientes presentan ausencia de todas las subclases de anticuerpos o deficiencia selectiva de una clase o subclase de anticuerpos en suero.⁶ Las deficiencias de anticuerpos dan como resultado una mayor susceptibilidad a infecciones por bacterias encapsuladas, en particular *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Los pacientes con deficiencias de anticuerpos desarrollan infecciones recurrentes o persistentes típicas por estos organismos, como neumonía, otitis y sinusitis.^{4,5,6,7,8} También son comunes infecciones más graves e invasivas causadas por estos organismos (por ejemplo, sepsis, meningitis, epiglotitis, celulitis, empiema y artritis séptica). La neutropenia puede ser el hallazgo inicial en pacientes con deficiencias primarias de anticuerpos, por lo tanto, es crítico que los hematólogos estén familiarizados con estos trastornos.⁷

Los anticuerpos o inmunoglobulinas desempeñan un papel importante en los mecanismos de defensa del sistema inmunológico. Los individuos sanos tienen cinco clases de inmunoglobulinas: IgM, IgG,

IgA, IgD e IgE; las subclases de inmunoglobulinas incluyen IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. Cualquiera de estas inmunoglobulinas puede ser afectada en los trastornos de deficiencias humorales; las causas son diversas, dependiendo del defecto genético del paciente, si bien en muchas ocasiones el origen es idiopático.⁸

Los pacientes con IDH deben ser tratados con reemplazo de gammaglobulina y antibióticos. La derivación a un centro con experiencia en inmunodeficiencia debe ser parte de la gestión.⁷ Los síndromes más comunes de deficiencia de anticuerpos son agammaglobulinemia ligada a X o enfermedad de Bruton (XLA), hipogammaglobulinemia transitoria del recién nacido, deficiencia selectiva de anticuerpo, síndrome de hiperIgM e inmunodeficiencia común variable (IDCV).⁸

Pruebas de diagnóstico en pacientes con sospecha de IDH

Se puede diagnosticar una gran cantidad de IEI a partir de una historia clínica detallada que incluya antecedentes familiares de IEI, consanguinidad o miembros de la familia que murieron a una edad temprana, examen físico completo, análisis de sangre y determinación de los niveles de inmunoglobulinas en suero. Estas pruebas están disponibles en la mayoría de los laboratorios. El examen físico debe ser detallado y ordenado; es importante evaluar el estado nutricional del paciente, con especial atención en la altura, el peso y las secuelas de infecciones previas. Se debe determinar la presencia de linfadenopatías o la ausencia de cadenas nodales, amígdalas, hepatosplenomegalia, etcétera, ya que en algunos casos estos parámetros pueden orientar al profesional hacia

Cuadro 1. Pruebas inmunológicas en pacientes con sospecha de IDH¹¹

Nivel basal	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Conteo completo de sangre, niveles séricos de inmunoglobulinas G, A, M y E, análisis bioquímico	Estudio de producción básica de anticuerpos ASLO, hemaglutininas y tétanos	Subclases de células B, Respuesta a <i>Salmonella typhi</i> o <i>pneumococcus</i> , respuesta a toxoide tetánico y <i>Haemophilus influenzae</i> (opcional); poblaciones de linfocitos y subpoblaciones de células B	Determinación de la expresión de proteína involucradas en los defectos moleculares de IDH, estudios funcionales y genéticos

ASLO = medición de anticuerpos antiestreptococo beta hemolítico tipo A.

un IEI específico. Un recuento sanguíneo completo con un recuento diferencial proporciona información importante sobre sospechas de citopenias (neutropenia, monocitopenia, linfopenia o trombocitopenia) y cambios celulares cualitativos.⁹

La determinación de inmunoglobulinas en suero (IgG, IgM, IgA e IgE) es el primer paso en la evaluación de la inmunidad humoral y ayudará a diagnosticar o, al menos, señalar una sospecha de deficiencias cuantitativas de Ig, como agammaglobulinemia congénita, IDCV, deficiencia selectiva de IgA y cambios humorales asociados a otros defectos, como el síndrome de hiperIgE o hiperIgM. Por otro lado, la cuantificación de globulina calculada (proteína total menos albúmina) y círculos de recombinación de elementos supresores de kappa (KREC) puede ayudar a identificar IDH en neonatos.¹⁰ En el cuadro 1 se describen las pruebas inmunológicas para diagnosticar IDH.¹¹

Es importante evaluar los resultados de acuerdo con los valores de referencia para cada edad ya

que existen diferencias significativas que si se soslayan pueden hacer que se pase por alto la IDH.^{12,13} Además, siempre es importante que el diagnóstico sospechado esté orientado a evitar estudios innecesarios que resulten en pérdida de tiempo y recursos. Sin embargo, cuando el diagnóstico es incierto y la sospecha es alta, se necesitan pruebas adicionales, como estudios funcionales o moleculares, que deben realizarse en centros de referencia. De hecho, algunos signos de advertencia por sí solos (signos de firma), como infecciones oportunistas o una alta carga de infección, deberían llevar a la derivación del paciente a un nivel más alto de atención, de modo que se puedan realizar las pruebas apropiadas.

Determinación de la concentración sérica de inmunoglobulinas

La medición de los niveles de inmunoglobulina sérica es generalmente el primer paso en una evaluación de la inmunidad humoral y puede haber sido realizada

Cuadro 2. Patrones seleccionados de deficiencias de inmunoglobulina que pueden llevar a la consideración de clases específicas de deficiencias humorales¹⁴

IgG	IgM	IgA	Posible diagnóstico	Pruebas inmunológicas que apoyan el posible diagnóstico
Normal	Normal	Muy bajo	Deficiencia de IgA, inmunodeficiencias combinadas severas, otras inmunodeficiencias humorales	Evaluación de las respuestas de títulos de anticuerpos o vacunas, enumeración de células B y subpoblaciones de células B
Muy bajo	Muy bajo	Muy bajo	Agammaglobulinemias LX o AR, inmunodeficiencias combinadas severas, otras inmunodeficiencias humorales	Enumeración de células B
Bajo	Normal o elevado	Bajo	Síndrome de hiperIgM, otras inmunodeficiencias humorales, inmunodeficiencias combinadas severas	Evaluación de las respuestas de títulos de anticuerpos o vacunas, enumeración de células B y subpoblaciones de células B
Bajo	Normal	Normal	Inmunodeficiencias humorales, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, inmunodeficiencias combinadas severas	Evaluación de las respuestas de títulos de anticuerpos o vacunas, enumeración de células B y subpoblaciones de células B
Bajo	Bajo o normal	Bajo	Inmunodeficiencias humorales, inmunodeficiencia común variable, inmunodeficiencias combinadas severas	Evaluación de las respuestas de títulos de anticuerpos o vacunas, enumeración de células B y subpoblaciones de células B
Normal	Normal	Normal	Deficiencia específica de anticuerpos contra individuos normales, otras inmunodeficiencias primarias	Evaluación de las respuestas de títulos de anticuerpos o vacunas, enumeración de células B y subpoblaciones de células B

por médicos de atención primaria antes de derivar al paciente a un inmunólogo para consulta. Algunos patrones de niveles de IgA, IgM e IgG pueden proporcionar pistas para un diagnóstico subyacente. La ausencia de IgA con niveles normales de IgM e IgG puede indicar una deficiencia aislada de IgA (cuadro 2). Los niveles de IgA < 7 mg/dL o menores del límite inferior de detección en el laboratorio de medición generalmente se consideran deficiencia selectiva de IgA. Los niveles de IgA en suero > 7 mg/dL (o el límite inferior de detección), pero más de dos desviaciones estándar por debajo del rango normal para la edad, pueden denominarse deficiencia parcial de IgA. Sin embargo, se deben realizar más investigaciones para demostrar respuestas normales a las vacunas en pacientes con IgA baja o ausente e IgM e IgG normales, porque también puede haber deficiencia de producción de anticuerpos específicos.¹

Evaluación de la respuesta a vacunas

La evaluación de las respuestas del título de la vacuna puede ser extremadamente útil durante la evaluación de pacientes sospechosos de deficiencias de anticuerpos. Las evaluaciones del título de la vacuna a menudo sirven como la prueba definitiva de la capacidad de un paciente para generar respuestas de anticuerpos normales. Mientras que los niveles de inmunoglobulina miden cantidades cuantitativas generales de anticuerpos, los títulos de vacunas miden una respuesta cuantitativa de anticuerpos específicos a cada antígeno analizado. Las respuestas de proteínas requieren la función de las células B y T, mientras que las respuestas de polisacáridos dependen únicamente de la función de las células B.

También es importante recordar que la capacidad de provocar respuestas de anticuerpos a antígenos de polisacárido del neumococo depende tanto de la edad como del serotipo. Para la evaluación de los anticuerpos específicos contra *Streptococcus pneumoniae*, la Organización Mundial de la Salud sugiere un ensayo inmunoenzimático basado en los serotipos incluidos en la vacuna 23-valente. Al comparar los niveles de anticuerpos IgG contra los polisacáridos evaluados se deben tener en cuenta principalmente tres aspectos: que los títulos después de la vacunación alcancen un nivel > 1.3 µg/mL; que se incremente, al menos, cuatro veces el valor determinado antes de la vacunación, y que se alcance el nivel protector después de la vacunación contra

50 % o más de los polisacáridos evaluados en niños de dos a cinco años o contra 70 % o más de estos polisacáridos en niños mayores de seis años y adultos¹⁴ (WHO Pneumococcal Serology Reference Laboratories: [http://www.vaccine.uab.edu/ELISA %20protocol.pdf](http://www.vaccine.uab.edu/ELISA%20protocol.pdf)).

Determinación de la concentración de subclases de IgG

La indicación clínica principal para la medición de subclases de IgG es la ocurrencia de infecciones severas prolongadas que no pueden ser explicadas por la información ofrecida por las manifestaciones clínicas y el laboratorio. La demostración de un nivel disminuido de una subclase de IgG no ofrece un diagnóstico definitivo, pero puede ser considerada una indicación de una alteración del sistema inmunitario, lo que requiere profundizar en la investigación diagnóstica.¹⁵ Se ha establecido que las deficiencias de IgG1 o IgG3 están relacionadas con infecciones respiratorias bajas, crónicas o recurrentes, mientras que las deficiencias de IgG2 o IgG4 con otitis o sinusitis.¹⁵

La evaluación de los niveles de subclase de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) es controvertida. Los pacientes con niveles bajos de IgG1 deben mostrar niveles totales de IgG disminuidos, porque la IgG1 contribuye hasta en 70 % de los niveles totales de IgG, lo que hace que las pruebas de IgG1 sean redundantes.¹⁶ Se ha informado que niveles bajos de IgG2 implican posible deficiencia en las respuestas de polisacáridos; sin embargo, las personas sanas pueden tener niveles bajos de IgG2, pero respuestas normales de polisacáridos. Los niveles de IgG4 son bajos en muchas personas porque los niveles generales son bajos en la población sana. Sin embargo, puede ser útil al considerar otros diagnósticos, como la enfermedad relacionada con IgG4. Las decisiones respecto al reemplazo de anticuerpos no deben tomarse con base en un solo número, sino en la evidencia de deficiencia específica de anticuerpos y en el fenotipo clínico.

Cuantificación de células B y subpoblaciones de células B

La enumeración de las células B y subpoblaciones de células B pueden ser útiles en la evaluación de pacientes con sospecha de deficiencia humoral, especialmente cuando se observan déficits obvios en el número total de células B (demasiado alto o demasiado

bajo) o en las células B de memoria. En opinión de los autores, la información práctica más útil incluye el número absoluto de células B y el porcentaje de células B de memoria. Las características inmunológicas de las XLA LX o AR incluyen un profundo decremento de todos los isotipos de inmunoglobulinas en suero y ausencia o un porcentaje muy bajo de células B, debido a que los defectos moleculares afectan el desarrollo temprano de la célula B.⁷

La IDCV es, después de la deficiencia de IgA, el IEI diagnosticado con mayor frecuencia. La IDCV se caracteriza por bajos niveles de inmunoglobulina (al menos dos de los principales isotipos están disminuidos), debido a alteraciones en el desarrollo de células B periféricas; se ha reportado que dos tercios de los pacientes con IDCV tienen un porcentaje muy bajo de células B de memoria. Por esta razón, la determinación de las subpoblaciones de células B es una herramienta muy importante para el diagnóstico de las IDH, principalmente de la IDCV. Dado que los pacientes con IDCV se diagnostican en dos picos de edad (niñez y edad adulta), es importante tener

rangos de referencia de todas las subpoblaciones de células B en sangre periférica.¹²

En los síndromes de hiperIgM, los defectos se deben a alteraciones en proteínas importantes en el desarrollo de las células B, precisamente en el centro germinal en los folículos primarios de los órganos linfoides secundarios, donde se originan los fenómenos de hipermutación somática y cambio de isotipo, por lo que los pacientes tienen una expresión muy baja de las células de memoria con cambio de isotipo.¹⁷

En otras deficiencias humorales a menudo se observan niveles bajos de células B de memoria con cambio de isotipo. La inmunofenotipificación mediante citometría de flujo se ha utilizado para delinear las etapas de maduración de las células B periféricas en una población sana, con el fin de establecer valores de referencia según la edad y crear la base para correlacionar los datos clínicos y los resultados de laboratorio de pacientes con IDH.¹⁸ En el cuadro 3 se muestra una guía para el diagnóstico según los resultados de la concentración de inmunoglobulinas séricas, subclases de IgG, respuesta a vacunas y cuantificación de células B.

Cuadro 3. Guía para el diagnóstico de IDH						
IgG	IgA	IgM	Subclases IgG	Respuesta a vacunas	Linfocitos B	Diagnóstico
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Sano
Normal	Normal	Normal	Normal	Bajo	Normal	Defecto específico de anticuerpo
Normal	Normal	Normal	> 1 Bajo	Bajo	Normal	Deficiencia de subclases de IgG
Normal	Ausente	Normal	Normal	Normal o bajo	Normal	Deficiencia selectiva de IgA
Normal	Ausente	Normal	> 1 Bajo	Bajo	Normal	Deficiencia de IgA con deficiencia de subclases de IgG
Bajo	Normal	Normal		Normal	Normal	Hipogammaglobulinemia secundaria o transitoria
Bajo	Normal o bajo	Normal o bajo		Normal	Normal o bajo	Hipogammaglobulinemia inespecífica
Bajo	Bajo	Normal o alto		Bajo	Normal	Síndrome de hiperIgM
Bajo	Bajo	Normal o bajo		Bajo	Normal o bajo	IDCV
Ausente	Ausente	Ausente			Ausente	Agammaglobulinemia

Detección de trastornos congénitos en IDH

Las mutaciones en genes clave esenciales para la ontogenia de las células B dan lugar a trastornos congénitos por deficiencia de células B, incluida la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA), resultante de una mutación en el gen *BTK* y trastornos autosómicos recesivos tipo XLA. Los pacientes muestran ausencia de células B, niveles de inmunoglobulina extremadamente bajos o indetectables y mayor susceptibilidad a infecciones graves por bacterias y otros patógenos.¹⁹

Al igual que las células T, las células B también se reorganizan en dominios variables, de diversidad y de unión (recombinación V [D] J) durante el desarrollo para producir receptores de antígeno de células B únicos. Este proceso también produce ADN circular referido como KREC, que al ser extirpado en una proporción de las células B durante un proceso de ADN genómico lleva a la formación de un repertorio altamente diversificados de los receptores de la células B. La articulación codificadora permanece en el genoma, mientras que el KREC con la articulación de señal correspondiente se excluye como un fragmento de ADN estable y circularizado.²⁰

En 2007, van Zelm *et al.* describieron el proceso anterior y desarrollaron un ensayo utilizando un método basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).²¹ Demostraron que los niveles de KREC reflejaban el historial de replicación de las células B y que tenían una utilidad potencial en la evaluación de la recuperación de las células B después del trasplante de células troncales hematopoyéticas (HSCT) y en la evaluación de pacientes con trastornos de deficiencia de anticuerpos como la inmunodeficiencia común variable.²¹

En 2011, Nakagawa *et al.* fueron los primeros en demostrar la utilidad del ensayo KREC para identificar a los recién nacidos con trastornos por deficiencia de células B. Por medio de PCR, con unas gotas de sangre se detectan los KREC formados durante la maduración de las células B, que no se forman en pacientes con XLA LX y defectos en la proteína tirosin cinasa de Bruton (BTK) o en pacientes con XLA AR.^{20,22}

Clasificación de las IDH

El comité de expertos de IEI de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas propuso una clasificación IEI desde 1999, que facilita la investi-

gación clínica y los estudios comparativos en todo el mundo; se actualiza cada dos años para incluir nuevos trastornos o genes causantes de enfermedades. Esta clasificación se organiza en tablas, cada una de las cuales agrupa IEI que comparten una patogénesis determinada. En el cuadro 4 se muestra específicamente la clasificación de las IDH o deficiencias predominantemente de anticuerpos.⁴

Criterios diagnósticos para IDH

Es imprescindible un diagnóstico de las IDH para evitar la aparición de infecciones que puedan deteriorar la salud del paciente y comprometer irreversiblemente algún órgano, así como ofrecer un consejo genético. Por ello, la European Society for Immunodeficiencies propuso una serie de criterios de diagnóstico para orientar el tipo de IDH en un paciente; si cubre los criterios tendrá un diagnóstico oportuno con un tratamiento eficaz. En el cuadro 5 se resumen los criterios diagnósticos de las principales IDH (<https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2#Q15>).

Agammaglobulinemia ligada a X

Es la enfermedad prototipo del grupo de inmunodeficiencias primarias humorales, ya que está caracterizada por susceptibilidad aumentada a infecciones con severa hipogammaglobulinemia y ausencia de células B circulando en sangre periférica,²³ con una incidencia entre 1:190 000 varones nacidos y 1:379 000 de los nacimientos totales.²⁴ Fue el primer IEI del cual se descubrió el defecto genético; en 1952, Ogden Bruton describió el primer caso de un niño con dicho padecimiento,²⁵ pero no fue sino hasta 1993 que se descubrió el defecto molecular por dos grupos independientes.²⁶

XLA es causada por una mutación en el gen de la tirosin cinasa de Bruton (BTK), localizado en el brazo largo del cromosoma X. BTK es miembro de la familia Tec de tirosinas cinasas no receptoras, que son transductoras de señales.²⁷ BTK tiene un papel crucial en la maduración de las células pre-B a células B maduras.²⁸ La función principal de esta proteína es promover la expansión de células pre-B en la etapa de pre-B1 a pre-B2.²⁹ Como resultado de la mutación en el gen *BTK* hay falla en el desarrollo de las células B y los pacientes afectados tienen niveles reducidos (< 1 %) de linfocitos B maduros

Cuadro 4. Clasificación de inmunodeficiencias humorales ⁴				
Tipo de IDH	Inmunoglobulina en suero	Conteo de células B	Mutación	Herencia
Agammaglobulinemia ligada al X	Todos los isotipos disminuidos	< 1 %	<i>BTK</i>	Ligada al X
Agammaglobulinemia AR	Todos los isotipos disminuidos	< 1 %	<i>IGHIM, CD79A, CD79B, BLNK, IgLL1, PIK3R1, TCF3</i>	Autosómica recesiva; solo PIK3R1 autosómica dominante
Inmunodeficiencia común variable	IgG baja, IgA baja, IgM baja o normal	> 1 %	La mayoría de los pacientes sin mutación conocida; < 20 % con mutaciones en: <i>ICOS, CD19, CD29 CD21, TRNT1, NFKB1, PI3KCD, PI3KR1, PTEN, CD81, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TWEAK, MOGS, NFKB2, NFKB2, IKZF1, TTC37, IRF2BP2, ATP-GAP1</i>	Autosómica recesiva y autosómica dominante
Síndromes de hiperIgM	IgG baja, IgA baja, IgM alta o normal	Normal	<i>AICDA, UNG, INO80, MSH6</i>	Ligada al X, autosómica recesiva
Deficiencia selectiva de IgA	IgA baja	Normal	No conocida	—
Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	IgA e IgG bajas	Normal	No conocida	—
Deficiencias de subclases de IgG con deficiencia de IgA	Alguna subclase de IgG e IgA bajas	Normal	No conocida	—
Deficiencia de subclases de IgG	Alguna subclase de IgG baja	Normal	No conocida	—
Deficiencia específica de anticuerpos	Niveles normales de inmunoglobulinas	Normal	No conocida	—
Mutaciones de la cadena pesada de las inmunoglobulinas	Niveles bajo de una o más subclases de IgG o IgA; IgE ausente	Normal	Mutación o delección cromosomal de 14q32	AR
Deficiencia de cadena kappa	Todas las inmunoglobulinas solo con cadena ligera lambda	Normal	<i>IGKC</i>	AR
Deficiencia selectiva de IgM	Ausencia de IgM en suero	Normal	No conocido	—

en la circulación sanguínea periférica. No logran generar células plasmáticas y, en consecuencia, tienen niveles marcadamente bajos de todas las clases de inmunoglobulinas. Eso también resulta en un tamaño

reducido de los ganglios linfáticos y las amígdalas, que están altamente pobladas por células B, sin embargo, el número de células T se conserva, así como la función.³⁰

Cuadro 5. Criterios diagnósticos de las IDH (European Society for Immunodeficiencies)				
	Definitivo	Probable	Posible	Espectro de la enfermedad
XLA	<p>Paciente masculino con menos de 2 % de células B CD19+ y al menos uno de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mutación en <i>BTK</i> - Ausencia de mRNA de <i>BTK</i> en el análisis de transferencia Northern de neutrófilos o monocitos. - Ausencia de proteína BTK en monocitos o plaquetas. - Primos, tíos o sobrinos maternos con menos de 2 % de células B CD19+ 	<p>Paciente masculino con menos de 2 % de células B CD19+ en las que todas las siguientes condiciones son positivas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicio de infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida. - Suero IgG, IgM e IgA de más de dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad. - Ausencia de isohemaglutininas o mala respuesta a las vacunas. - Se han excluido otras causas de hipogammaglobulinemia 	<p>Paciente masculino con menos de 2 % de células B CD19+ en las que se han excluido otras causas de hipogammaglobulinemia y al menos una de las siguientes es positiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicio de infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida. - Suero IgG, IgM e IgA más de dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad. - Ausencia de isohemaglutininas 	
IgAD	<p>Paciente masculino o femenino > 4 años con IgA en suero de < 7 mg/dL (0.07 g/L), pero IgG e IgM en suero normales, en quienes se han excluido otras causas de hipogammaglobulinemia. Estos pacientes tienen una respuesta normal de anticuerpos IgG a la vacunación</p>	<p>Paciente masculino o femenino > 4 años con IgA en suero de al menos dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad, pero IgG e IgM en suero normales, en quienes se han excluido otras causas de hipogammaglobulinemia. Los pacientes tienen una respuesta normal de anticuerpos IgG a la vacunación</p>		<p>Paciente masculino o femenino mayor de 4 años con IgA en suero de al menos dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad, pero IgG e IgM en suero normales, en quienes se han excluido otras causas de hipogammaglobulinemia. Los pacientes tienen una respuesta normal de anticuerpos IgG a la vacunación.</p>
Deficiencia selectiva de subclases de IgG	<p>Paciente masculino o femenino con infecciones recurrentes graves y todo lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7 años de edad. - Niveles normales de IgM e IgA y al menos dos de las subclases de IgG1-3 inferiores al quinto percentil para la edad. - Mala respuesta a algunas vacunas. 			

Continúa en la siguiente página...

...Viene de la página anterior

Cuadro 5. Criterios diagnósticos de las IDH (European Society for Immunodeficiencies)				
	Definitivo	Probable	Posible	Espectro de la enfermedad
Síndromes de hiperIgM	<p>Paciente masculino con concentración sérica de IgG de al menos dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad y uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mutación en el gen <i>CD40L</i>. - Primos, tíos o sobrinos maternos con diagnóstico confirmado de síndrome de hiperIgM 	<p>Paciente masculino con concentración de IgG en suero de al menos dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad y todo lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Número normal de células T y proliferación normal de células T con mitógenos. - Números normales o elevados de células B, pero sin anticuerpo IgG específico de antígeno. - Una o más de las siguientes infecciones o complicaciones: <ul style="list-style-type: none"> - Infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida. - Infección por <i>Pneumocystis carinii</i> en el primer año de vida, neutropenia, diarrea relacionada con <i>Cryptosporidium</i>. - Colangitis esclerosante. - Anemia aplásica inducida por parvovirus. - Ausencia de tinción de la superficie celular del ligando CD40 en las células T CD4+ activadas, según se evalúa uniéndose a CD40 soluble o anticuerpo monoclonal al ligando CD40 	<p>Paciente masculino con concentración sérica de IgG de al menos dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad, números normales de células T y células B y uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Concentración de IgM en suero de al menos dos desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad. - Infección por <i>Pneumocystis carinii</i> en el primer año de vida. - Anemia aplásica inducida por parvovirus. - Diarrea relacionada con <i>Cryptosporidium</i>. - Enfermedad hepática grave (colangitis esclerosante) 	<p>Los pacientes con síndrome de hiperIgM tienen infecciones bacterianas y oportunistas recurrentes a partir del primer año de vida. La neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> es una infección de presentación común. Otros pacientes pueden tener diarrea crónica y profusa que requiere nutrición parenteral. Más de 50 % de los pacientes tiene neutropenia crónica o intermitente, a menudo asociada con úlceras orales. La infección por <i>Cryptosporidium</i> puede provocar enfermedad grave de las vías biliares y cáncer hepático. La concentración sérica de IgG suele ser < 200 mg/dL, la IgM puede ser baja, normal o elevada. Los casos atípicos pueden presentarse con infecciones recurrentes, anemia o hepatitis en la segunda o tercera década de la vida</p>

Continúa en la siguiente página...

...Viene de la página anterior

Cuadro 5. Criterios diagnósticos de las IDH (European Society for Immunodeficiencies)				
	Definitivo	Probable	Posible	Espectro de la enfermedad
IDCV		<p>Paciente masculino o femenino con disminución marcada de IgG (de al menos dos desviaciones estándar por debajo de la media para su edad) y una disminución marcada de al menos uno de los isotipos IgM o IgA, y que cumple con todos los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicio de la inmunodeficiencia después de los 2 años de edad. - Ausencia de isohemaglutininas o mala respuesta a las vacunas. - Se han excluido las causas definidas de hipogammaglobulinemia 	<p>Paciente masculino o femenino que tiene una disminución marcada (de al menos dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad) en uno de los isotipos principales (IgM, IgG e IgA) y cumple con todos los criterios siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicio de la inmunodeficiencia después de los 2 años de edad. - Ausencia de isohemaglutininas o mala respuesta a las vacunas. - Se han excluido las causas definidas de hipogammaglobulinemia 	<p>Se reconoce que la mayoría de los pacientes con IDCV tienen inmunodeficiencia en la segunda, tercera o cuarta década de la vida, después de haber tenido varias neumonías; sin embargo, los niños y los adultos mayores pueden verse afectados. Las infecciones virales, fúngicas y parasitarias, así como las infecciones bacterianas pueden ser problemáticas. La concentración sérica de IgM es normal en aproximadamente la mitad de los pacientes. Las anomalías en el número o la función de las células T son comunes. La mayoría de los pacientes tiene un número normal de células B; sin embargo, algunos tienen células B bajas o ausentes. Aproximadamente 50 % de los pacientes tiene manifestaciones autoinmunes. Hay un mayor riesgo de malignidad</p>

XLA se hereda de forma vinculada al cromosoma X; *BTK* es el único gen conocido que lo causa. La mayoría de las mutaciones en el gen *BTK* es familiar y las madres de los individuos afectados son portadoras sanas. Sin embargo, 15 a 20 % de mutaciones se sabe que ocurren *de novo*. Aproximadamente 50 % de los pacientes tiene antecedentes familiares de un miembro de la familia previamente afectado.²⁴

En una mujer se describió agammaglobulinemia debida a mutación en *BTK* por desactivación

sesgada del cromosoma X.³¹ Se han descrito casi 544 mutaciones con la enfermedad, de las cuales aproximadamente 70 % se trata de cambios de un par de bases que resultan en la sustitución de aminoácidos, codones de paro prematuros o defectos de empalmes y 22 % son inserciones, supresiones o pequeños reordenamientos en el gen, siendo la mutación sin sentido el evento genético más frecuente.³²

Aproximadamente 85 % de los pacientes con inicio temprano de infecciones, hipogammaglobuli-

Cuadro 6. Manifestaciones clínicas en pacientes con XLA ²⁴		
	Manifestación clínica	Microorganismos
Infecciones	Infecciones sinopulmonares, otitis media, meningitis, osteomielitis, septicemia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
	Artritis	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	Diarrea crónica	<i>Campylobacter jejunii</i> , <i>Giardia lamblia</i>
	Meningoencefalitis	Enterovirus
Autoinmunidad e inflamación	Artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, encefalopatía progresiva	
Neoplasias malignas	Cáncer colorrectal, linfoma no Hodgkin	
Asociaciones	Síndrome de sordera, distonía y neuropatía óptica. Deficiencia aislada de la hormona del crecimiento.	
Otras	Glomerulonefritis, alopecia, amiloidosis, enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis)	

nemia y menos de 2 % de células B CD19+ en la circulación periférica tienen XLA. La agammaglobulinemia autosómica recesiva se ha asociado a mutaciones en otros genes como el gen de la cadena pesada μ (*IGHM*), $\lambda 5$ (*IGLL1*), $I\alpha$ (*CD79A*), $I\beta$ (*CD79B*), proteína enlazadora de células B: BLNK (*BLNK*), subunidad 1 reguladora de la cinasa de fosfoinosítido 3: PIK3R1 (*PIK3R1*) y el factor de transcripción 3: TCF3 (*TCF3*).^{33,34}

Los primeros informes de pacientes con XLA se centraron en las infecciones como las manifestaciones más comunes de XLA; sin embargo, no está claro si las infecciones específicas varían de un país a otro o de una región a otra, ya que las frecuencias de las características clínicas de los pacientes cambian.³⁵ Sin embargo, las manifestaciones se presentan entre los seis y 12 meses de edad; la mayoría de los pacientes presenta infecciones recurrentes, además de un cuadro infeccioso grave antes de los dos años de edad.²⁴ En el cuadro 6 se muestran las manifestaciones más frecuentes presentadas por los pacientes.

Los pacientes con XLA diagnosticados son tratados con una dosis inicial estándar de gammaglobulina intravenosa de 40 mg/kg (con un rango de 300 a 600 mg/kg) cada tres a cuatro semanas. Poste-

riormente, la dosis debe optimizarse para mantener un valor mínimo biológico del paciente.³⁶

Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia

La hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia fue descrita en 1956.³⁷ Se trata de un desorden heterogéneo caracterizado por reducidos niveles de IgG en suero y algunas veces de IgA,³⁸ asociado principalmente a infecciones recurrentes en los tractos respiratorio y urinario, así como reflujo gastroesofágico, dermatitis atópica y alergias alimentarias, aunque en algunos casos ocurre con un proceso asintomático.³⁹ El diagnóstico definitivo se realiza una vez que los niveles de IgG se normalizan y desaparecen los síntomas después de los dos a cuatro años de edad.³⁸

No se sabe qué ocasiona este desorden, sin embargo, se sabe que el porcentaje de células B (CD19+) es normal. Aunque el porcentaje de células Treg (CD4+, CD25+, FOXP3+) está elevado significativamente respecto a los valores de referencia, disminuye conforme se reestablece el nivel de IgG en suero; este fenómeno no está asociado a una mutación en los genes de los receptores del factor de crecimiento transformante beta ni a niveles elevados de interleucina 2 (IL-2).⁴⁰

Deficiencia selectiva de anticuerpo

La deficiencia selectiva de IgA (IgAD), descrita en 1964,⁴¹ es la más común. Representa el IEI más frecuente: afectan a uno de cada 600 individuos en la región occidental. Está caracterizada por valores séricos de IgA < 0.05 g/L y falta de IgA secretora. En muchos casos se observa un cambio simultáneo en el patrón de clases de IgG, con una falta de la subclase de IgG2 o una falta total de IgG2, IgG4 e IgE en suero.⁴²

Los pacientes con IgAD presentan niveles disminuidos del gen de la cadena α en el mRNA de las células, con cambio de isotipo a IgA. Existe otro grupo de pacientes que presenta baja expresión del gen de la cadena α posterior a la recombinación somática $S\mu$ - $S\alpha$.⁴³ Se han reportado casos en los cuales los pacientes tienen una deficiencia parcial de IgA, ya sea que posean IgA1 o IgA2 a causa de delecciones en el gen $\alpha 1$ o $\alpha 2$.⁴⁴ Además, se han encontrado mutaciones en el gen del activador transmembranal que interactúa con el ligando de la ciclofilina modulador de calcio (CAML) que da un fenotipo de IgAD,⁴⁵ así como mutaciones en el *locus* ICOS-CTLA-4 que dan el mismo fenotipo, debido a que el coestimulador inducible de células T (ICOS o CD278) está relacionado con el cambio de clase de las inmunoglobulinas.⁴⁶

Gran parte de los pacientes son asintomáticos,⁴⁷ sin embargo, quienes presentan síntomas se caracterizan por infecciones recurrentes en el tracto respiratorio, autoinmunidad como artritis reumatoide, tiroiditis y enfermedades neurológicas;⁴⁸ además, asma y alergias como dermatitis atópica y rinoconjuntivitis alérgica.⁴⁹ También se ha observado que al tener deficiencia de IgA, en las mucosas se elevan los niveles de IgM como un mecanismo compensatorio; además, dicha deficiencia se correlaciona con aumento de bacterias anaerobias en la microbiota intestinal.⁵⁰

Los pacientes con IgAD tienen baja o nula respuesta a vacunas de polisacáridos ya que producen cantidades insignificantes de anticuerpos IgA e IgG2 contra los serotipos neumocócicos, aunque también hay algunos con respuesta subnormal que producen IgG2 normal. Se ha correlacionado que los pacientes que poseen alelos del antígeno leucocitario humano del serotipo B8 tienen mayor respuesta a la vacuna,⁴⁷ los pacientes que no responden a la vacuna presentan bronquiectasias y algunos producen anticuerpos específicos defectuosos.⁴⁹

La IgAD a temprana edad se puede evidenciar por mayor riesgo a infecciones virales que causen inflamación de la laringe y tráquea provocando problemas para respirar, lo cual ocurre durante el primer año de edad, además de presentar hipersensibilidad alimentaria antes de los cuatro años.⁵¹ Se ha observado que los pacientes que presentan problemas con la IgA secretora pueden ser infectados por *Giardia lamblia* en el tracto gastrointestinal con subsecuente diarrea crónica (cuadro 7).^{52,53}

Se han descrito deficiencias selectivas de subclases de inmunoglobulinas, específicamente de IgG2 e IgG3, en las cuales los pacientes presentan infecciones respiratorias recurrentes.⁵⁴ Además, se ha reportado deficiencia de IgM, pero es muy rara. Se sabe que los pacientes presentan infecciones recurrentes graves, atopias y autoinmunidad.⁵⁵

Síndromes de hiperIgM

El síndrome de hiperIgM es un padecimiento en el cual existen anomalías entre las células B y T del paciente, caracterizado principalmente por niveles bajos, de al menos dos desviaciones estándar, de IgG, IgA e IgE, con valores normales o elevados de IgM en suero de acuerdo con la edad. La prevalencia de esta enfermedad depende del grupo étnico, pues varía en distintas partes del mundo; sin embargo, se estima que se presenta en dos de cada 1000 000 hombres, los cuales constituyen 0.3 a 2.9 % de todos los pacientes con IEI.⁵⁶

Debido a que el fenotipo de la enfermedad es causado por defectos en la hipermutación somática, existen cuatro tipos de síndromes de hiperIgM:

- *Tipo I*, caracterizado por mutación en el gen del ligando de CD40 (CD40L), el cual está ligado al cromosoma X.^{57,58}
- *Tipo II*, en el cual la mutación se encuentra en el gen de la deaminasa de citidinas inducida por activación (AID).⁵⁹
- *Tipo III*, con mutación en el gen de CD40 y que se hereda de forma autosómica recesiva.⁶⁰
- *Tipo IV*, asociado a defectos en los mecanismos de reparación del ADN.⁶¹

Sin embargo, no son las únicas mutaciones que se han reportado: también se han encontrado mutaciones en el gen del modulador esencial de NF- κ B, aunque este defecto origina un fenotipo de síndrome de hiperIgM en el que únicamente se ve afectada la

inmunidad adaptativa;⁶² además han sido reportadas mutaciones en la subunidad catalítica δ de la cinasa 3 de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIK3CD) y uracilo-DNA glicosilasa (UNG).⁵⁶ Desde la clasificación de EIE de 2015, los pacientes con síndrome de hiperIgM con defecto en CD40L y CD40 se han reclasificado en el grupo de inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular o humoral; en el grupo de IDH solo quedan los defectos de AID, UNG, UN080, MSH6.¹

En los pacientes con síndrome de hiperIgM se han observado distintas afecciones en el sistema inmune, tales como la ausencia de células B de memoria IgD- CD27+ en sangre periférica.⁶³ Los neutrófilos de los pacientes presentan estallido respiratorio y actividad microbicida deficientes, además de una expresión reducida de CD16, lo cual da pauta a infecciones por patógenos oportunistas.⁶⁴ Además, las células T de los pacientes producen niveles disminuidos de interferón gamma (IFN- γ), lo que no logra inducir a las células presentadoras de antígeno para que sinteticen interleucina 12 (IL-12) e inducen niveles bajos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Otro aspecto por resaltar es que los pacientes presentan bajo porcentaje de células T de memoria (CD45RO+), tanto CD4+ como CD8+, lo cual se ha atribuido a la señalización deficiente de CD40L (CD154).⁴⁹ Otro de los hallazgos interesantes es que se ha encontrado disminución progresiva de células B, NK y T CD4+, además de células T CD8+ exhaustas.⁶⁵

Los criterios diagnóstico son que el paciente sea del sexo masculino, con deficiencia o reducción de la expresión de CD40L después de activar sus células T CD4+, corroborando con una mutación generalmente en el gen *CD40L*.⁶⁶ Se ha descrito una deficiencia en la expresión de CD40L en mujeres portadoras debido a inactivación sesgada del cromosoma X, lo cual deriva en un fenotipo de síndrome de hiperIgM leve, parecido a la inmunodeficiencia común variable.⁶⁷

Las principales afecciones de los pacientes son neutropenia, neumonía, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea crónica, infecciones del tracto urinario, sepsis, hepatitis, meningitis y encefalitis.⁶⁶ Las infecciones recurrentes suelen ser por patógenos oportunistas; las principales se muestran en el cuadro 8. Los pacientes son tratados con gammaglobulina intramuscular o subcutánea, y en casos necesarios se realiza HSCT.⁶⁹

Cuadro 7. Patógenos causantes de infección más frecuentes es pacientes con deficiencia selectiva de IgA⁵³

Tipo de patógeno	Patógeno
Bacterias	<i>Escherichia coli</i> , antígenos O, K, enterotoxina.
	<i>Salmonella sp</i>
	<i>Shigella sp</i>
	<i>Vibrio cholerae</i>
	<i>Bacteroides fragilis</i>
	<i>Streptococcus sp</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Clostridium diphtheriae</i>
	<i>Clostridium tetani</i>
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	<i>Campilobacter sp</i>
Virus	Virus sincitial respiratorio
	Citomegalovirus
	Virus de la influenza A
	Arbovirus
	Dengue
	Virus de la inmunodeficiencia humana
	Parainfluenza
	Rotavirus
<i>Echovirus</i>	
<i>Rhinovirus</i>	
Polio virus 1, 2, 3	
Hongos	<i>Cándida albicans</i>
Protozoarios	<i>Giardia lamblia</i>

Inmunodeficiencia común variable

La IDCV fue descrita en 1953.⁷⁰ El término comprende diversos trastornos de deficiencia de anticuerpos. La IDCV es el grupo más grande de inmunodeficiencias primarias sintomáticas, con una incidencia de 1:10 000 a 1:50 000. No hay predisposición según el sexo y la edad. Aunque se sabe que existen dos picos de incidencia entre los dos años y los 20 a 30 años, el comienzo de los síntomas es por lo general entre la segunda y tercera décadas de la vida y solo un pequeño grupo tiene manifestaciones en la infancia. El diagnóstico se define por la severa reducción de al menos dos tipos de inmunoglobulinas, la mala respuesta a la vacunación, el inicio de manifestaciones después del segundo año de vida y la exclusión de diagnóstico diferencial definido.⁷¹

La mayoría de los casos con IDCV ocurre esporádicamente, solo de 5 a 10 % de los pacientes tiene

Cuadro 8. Patógenos oportunistas causantes de infección más frecuentes en pacientes con síndromes de hiperIgM⁶⁸

Tipo de patógeno	Patógeno
Bacterias	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Actinobacter sp.</i>
	<i>Serratia marcescens</i>
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Enterobacter cloacae</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
Virus	Citomegalovirus
	Virus de la hepatitis B
	<i>Molluscum contagiosum</i>
	Virus del papiloma humano
	Virus de la parainfluenza tipo II
Hongos	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
	<i>Cándida albicans</i>
	<i>Aspergillus sp</i>
	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
	<i>Histoplasma capsulatum</i>
	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Protozoarios	<i>Giardia lamblia</i>
	<i>Cryptosporidium parvum</i>
	<i>Isospora sp.</i>

una historia familiar positiva, la mayoría con herencia autosómica dominante. Se ha identificado una causa monogénica en 2 a 10 % de los pacientes con IDCV. Los defectos más notorios se encuentran en las células B, ya que la diferenciación terminal y la hipermutación somática se encuentran alteradas; además, se presentan problemas en la señalización y en el cambio de isotipo. Los genes que han sido implicados en la IDCV son *ICOS* (coestimulador inducible de células T), *TNFRSF13B* (activador transmembranal que interactúa con CAML: TACI), *TNFRSF13C* (receptor del factor de activación de células B: BAFF-R), *TNFSF12* (factor de necrosis tumoral parecido al inductor débil de apoptosis, TWEAK), *CD19*, *CD81*, *CD21* (receptor de complemento 2: CR2), *MS4A1* (CD20), *TNFRSF7* (CD27), *IL21* (interleucina 21), *IL21R* (receptor de interleucina 21), *LRBA* (*lipopolisaccharide responsive beige-like anchor protein*), *CTLA4* (proteína 4 del linfocito T citotóxico), *PRKCD* (proteína

cinasa C delta), *PLCG2* (fosfolipasa C gamma 2), *NFKB1* (factor nuclear kappa B1), *NFKB2* (factor nuclear kappa B2), *PIK3CD*, *TGF* (factor de crecimiento transformante), *VAV1* (*VAV guanine nucleotide exchange factor 1*), *RAC2* (*Rac family small GTPase 2*), *BLK* (*B cell lymphocyte kinase*), *IKZF1* (familia 1 de dedos de cinc, IKAROS) e *IRF2BP2* (factor regulador de interferón 2 de unión a proteína 2). Estas moléculas cobran importancia debido a que forman parte de las señales necesarias para el desarrollo, la supervivencia y la activación de la célula B en órganos linfoides periféricos.⁷²

Los pacientes con IDCV tienen valores normales o bajos de células B, las cuales pueden subdividirse en *naive* (CD27⁻ IgD⁺ IgM⁺), memoria de IgM (CD27⁺ IgD⁺ IgM⁺) y memoria con cambio de isotipo (CD27⁺ IgD⁻ IgM⁻). La mayoría de los pacientes con IDCV presentan número disminuido de células B de memoria con cambio de isotipo. Las primeras mutaciones en pacientes con IDCV fueron en moléculas involucradas en la diferenciación de las células B tales como CD19, CD81, CD20, CD21 o BAFFR. Otra de las mutaciones fue en ICOS, con regulación disminuida por activación de las células T.⁷³

La IDCV se caracteriza principalmente por infecciones recurrentes del tracto respiratorio como neumonías, bronquitis, sinusitis y otitis media, principalmente, causadas por patógenos encapsulados. Las complicaciones clínicas derivadas de las neumonías de repetición, como la fibrosis pulmonar y las bronquiectasias, constituyen la principal causa de morbilidad de los pacientes al comprometer la función respiratoria. Las infecciones que afectan al intestino y causan diarrea persistente se deben principalmente a bacterias y, con menos frecuencia, a virus o parásitos. Raramente las infecciones se localizan en el tracto urinario, articulaciones o sistema nervioso.⁷⁴ En el cuadro 9 se muestran los principales patógenos que causan infecciones.

Los procesos autoinmunes están presentes en 25 a 50 % de los pacientes con IDCV. Los más frecuentes son las citopenias autoinmunes (trombocitopenia, anemia hemolítica y, con menos frecuencia, neutropenia); 10 % de los pacientes tiene anticuerpos anti-IgA.⁷⁵ Otras complicaciones clínicas menos prevalentes son la anemia perniciosa, las hepatitis y tiroiditis autoinmunes. Menos comúnmente, los pacientes con IDCV presentan vitíligo, vasculitis, psoriasis, artritis reumatoide o síndrome de Sjören.

Además, los pacientes con IDCV y enteropatía pueden presentar manifestaciones clínicas similares a las de la enfermedad celíaca, cuya relación con la deficiencia selectiva de IgA está bien caracterizada.⁷⁶ Sin embargo, dado que la frecuencia de los alelos del antígeno leucocitario humano asociados a la enfermedad celíaca no está aumentada en los pacientes con IDCV que presentan enteropatía, esta debe atribuirse al fallo en la regulación inmune que padecen.⁷⁷

Los procesos inflamatorios que provocan malabsorción y afección gastrointestinal (microvellosidades intestinales atrofiadas, colitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y gastritis atrófica) son, después de las infecciones, la segunda causa de diarrea persistente en los pacientes con IDCV. Además, la enfermedad granulomatosa afecta de 8 a 22 % de los pacientes con IDCV y representa uno de los factores de morbilidad más importantes.⁷⁵ Su etiología es desconocida y la localización de los granulomas es multisistémica, aunque en la IDCV es más común en pulmón, órganos linfoides o bazo. En más de 50 % de los casos con IDCV y enfermedad granulomatosa, esta coexiste con complicaciones autoinmunes, sobre todo anemia hemolítica. Las hiperplasias linfoides se asocian en muchos casos a la infiltración granulomatosa. En ausencia de granulomas, las hiperplasias linfoides son de origen reactivo (relacionadas con procesos infecciosos o inflamatorios) o desconocido (idiopáticas). Las linfadenopatías cervicales y abdominal son las más comunes; 30 % de los pacientes presenta esplenomegalia.^{75,78}

El riesgo de desarrollar neoplasia es significativamente superior en los pacientes con IDCV que en personas sanas. Los linfomas no-Hodgkin de origen B, los tumores hematológicos y el carcinoma gástrico, entre los tumores sólidos, son las entidades más comunes en pacientes con IDCV. La mayor propensión a padecer neoplasia podría tener su origen en la interacción de diversos factores, como la estimulación antigénica crónica debida a las infecciones, el fallo en la regulación inmune y en contexto genético.⁷⁵

Tratamiento con inmunoglobulinas polivalentes de administración intravenosa y profilaxis de antibióticos

Desde su aparición, las inmunoglobulinas intravenosas son de elección para el tratamiento sustitutivo en IEI en los que exista hipogammaglobulinemia grave, como ocurre en XLA LX, XLA AR, IDCV,

Cuadro 9. Patógenos causantes de infección más frecuentes en pacientes con IDCV⁷⁴

Tipo de patógeno	patógeno
Bacterias	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Campylobacter sp.</i> <i>Salmonella sp.</i> <i>Mycoplasma sp.</i>
Virus	Virus Herpes Zoster
Protozoarios	<i>Giardia enteritis</i>

síndrome de hiperIgM, inmunodeficiencias combinadas graves, síndromes de desregulación inmunitaria como el síndrome de Wiskott-Aldrich o ataxia-telangiectasia. Las dosis empleadas oscilan entre 200 y 800 mg/kg, cada 21 a 28 días, dependiendo fundamentalmente de los niveles en valle que se consigan y la respuesta clínica, sobre todo en la reducción del número y gravedades de las infecciones. La mayoría se mantiene estable con dosis de 400 a 600 mg/kg cada cuatro semanas, con IgG en valle > 700 mg/kg. Se realiza monitorización de estos niveles en valle cada tres a seis meses.⁷⁹ Por lo anterior, un número mayor de pacientes que aquellos con deficiencias selectivas de anticuerpos pueden beneficiarse de la terapia de reemplazo de Ig. En el cuadro 10 se resumen las enfermedades IDH, sus defectos inmunes subyacentes, sus infecciones específicas y el efecto de la terapia de reemplazo de inmunoglobulina.⁸⁰

Dado que los IEI se manifiestan con numerosas infecciones recurrentes, las prácticas de profilaxis son importantes. De los pacientes con IDH, quienes están enfermos de gravedad deben recibir reemplazo de inmunoglobulina, que constituye el tratamiento más importante. Se ha sugerido el tratamiento profiláctico con antibióticos si los episodios de infecciones recurrentes exceden tres por año o si hay alguna infección muy grave a pesar del reemplazo adecuado de inmunoglobulina. La profilaxis a largo plazo se debe realizar con trimetropina-sulfametazol, amoxicilina o macrólidos. En general, el efecto de los antibióticos profilácticos sobre la frecuencia y la gravedad de las infecciones en los pacientes con hipogammaglobulinemia son beneficiosos; sin embargo, existe una variación en la necesidad de antibióticos según el paciente y el tipo de IDH.⁸¹

Cuadro 10. Resumen de las enfermedades IDH, sus defectos inmunes subyacentes, sus infecciones específicas y el efecto de la terapia de reemplazo de inmunoglobulina⁸⁰

Enfermedad	Defecto inmunológico	Infecciones	Microorganismos	Efecto de las inmunoglobulinas
Inmunodeficiencia común variable (IDCV)	Causa genética a menudo desconocida. En una minoría de se ha identificado una causa monogénica (TACI, ICOS, deficiencia de CD19, etcétera)	Infecciones del tracto respiratoria alto y bajo, sinusitis, diarrea	Enterovirus de bacterias encapsuladas, <i>Helicobacter</i> , <i>Campylobacter</i> y <i>Flexispira</i>	Reduce la frecuencia de neumonías y aparición de bronquiectasias
Agammaglobulinemia de Bruton (XLA)	85 % de mutación familiar en <i>BTK</i> , 15 % de mutación <i>de novo</i> en <i>BTK</i>	Infecciones del tracto respiratoria alto y bajo, sinusitis, diarrea	Enterovirus de bacterias encapsuladas (<i>Haemphilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>), <i>Helicobacter</i> , <i>Campylobacter</i> y <i>Flexispira</i>	Reduce la frecuencia de neumonías y aparición de bronquiectasias
Síndromes de hiperIgM	<i>CD40L</i> , CD40, AID, UNG, INO80, MSH6	Infecciones del tracto respiratorio alto y bajo, otitis, infecciones en piel y gastrointestinales	Bacterias <i>Pneumocystis</i> y <i>Cryptosporidium</i>	Aunque los datos son limitados, se ha demostrado beneficio en la reducción de la meningitis y las neumonías
Deficiencia selectiva de anticuerpos	Etiología desconocida	Infecciones sinopulmonares bacterianas (otitis media, sinusitis y neumonía)	Enterovirus de bacterias encapsuladas (<i>Haemphilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>), <i>Helicobacter</i> , <i>Campylobacter</i> y <i>Flexispira</i>	No es conocida

Secuenciación masiva para el diagnóstico de IDH

El desarrollo que se ha producido en los últimos años en el campo de la genómica ha contribuido a comprender las enfermedades hereditarias. La técnica de secuenciación masiva (NGS), conocida también como secuenciación de segunda generación, ha sido pilar fundamental para este tipo de avance. El perfeccionamiento de las tecnologías, la estandarización de técnicas y la reducción de costos han hecho que este tipo de herramientas sean utilizadas cada vez con mayor frecuencia. Con la NGS se ha avanzado en el campo del estudio de las IEI, gracias a estas técnicas se han detectado los defectos moleculares de más IEI, consecuentemente ha aumentado el número de IEI y se han reordenado en las tablas de clasificación.⁸² Un ejemplo es la IDCV, en la cual las

técnicas de NGS han detectado numerosas nuevas mutaciones. De igual manera, en hiperIgM y XLA AR se han reportado nuevas mutaciones que causan el mismo fenotipo clínico. La NGS ha demostrado amplitud de fenotipos inusuales por mutaciones en genes conocido por causar IEI, por ejemplo, en algunos pacientes con IDCV con la NGS se han demostrado mutaciones en genes que causan un fenotipo clínico de una inmunodeficiencia combinada severa, como *RAG1* (activador de recombinación 1) y *JAK3* (cinasa de Janus).⁸³

La técnica NGS más completa es la secuenciación del genoma completo (WGS), que secuencia el genoma completo de un paciente y permite la identificación de variantes en regiones exónicas y no codificantes. La secuenciación del exoma completo (WES) es una tecnología más enfocada a las secuencias solo

Cuadro 11. Comparación de paneles de secuenciación masiva ⁸³			
	TGP	WES	WGS
Blanco	300 genes	2 % del genoma	El genoma entero
Costo por prueba	Bajo	Medio	Alto
Variantes detectadas	Depende del tamaño del panel	± 20 000	± 4000 000
Ventajas	Bajo costo, personalizable	Identificación de nuevas causas genéticas en IEl en las regiones codificantes	Identifica nuevas mutaciones genéticas en IEl en regiones codificantes y no codificantes, detecta variantes estructurales, análisis más profundos.
Limitantes	Variantes limitadas a genes seleccionados en el panel, no identifica nuevas mutaciones	No puede detectar variantes en regiones no codificantes o estructurales	Volumen muy grande de datos, y un análisis muy complejo.

TGP = técnica de panel genético dirigido, WES = secuenciación del exoma completo, WGS = secuenciación del genoma completo

de las regiones donde se codifican las proteínas dentro de un genoma, las cuales contiene aproximadamente 85 % de las mutaciones causante de enfermedades. El NGS que da solo un enfoque a un panel de genes objetivos es la técnica de panel genético dirigido (TGP), que secuencia una cohorte específica de genes. En el cuadro 11 se aprecia la complejidad de análisis de datos de cada técnica de secuenciación.⁸³

El uso de la NGS se ha vuelto más común, lo cual ha posibilitado identificar nuevos defectos moleculares en las IEl, si bien los altos costos todavía son una limitante. Debido a que todavía hay numerosos pacientes con IDH en las cuales no se ha definido el defecto molecular, será indispensable continuar con las investigaciones para la búsqueda de nuevos genes que contribuyan a entender el fenotipo clínico de las IDH.

Conclusiones

Las enfermedades por deficiencias de anticuerpos primarios representan un grupo heterogéneo de trastornos. Los pacientes con estos trastornos inmunes son vulnerables a una amplia variedad de infecciones. La comprensión exhaustiva de la predisposición observada para cada uno de estos diagnósticos permite a los médicos anticipar complicaciones infecciosas y hacer uso completo del arsenal terapéutico, incluida la terapia de reemplazo de inmunoglobulinas, antibióticos profilácticos e, incluso, HSCT, para reducir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes altamente vulnerables. Con los nuevos métodos de NGS se ha abierto el camino para comprender mejor las patologías de las IDH. Si bien el reemplazo de las gammaglobulinas ha mejorado la calidad de vida de los pacientes, estos siguen requiriendo vigilancia permanente.

Referencias

1. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):66-81. DOI: 10.1007/s10875-020-00758-x
2. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):61. DOI: 10.1186/s13223-018-0290-5

3. Raje N, Dinakar C. Overview of immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):599-623. DOI: 10.1016/j.iac.2015.07.001
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):129-143. DOI: 10.1007/s10875-017-0465-8
5. Picard C, Bobby-Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):96-128. DOI: 10.1007/s10875-017-0464-9
6. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S182-S194. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.053
7. Cooper MD, Lanier LL, Conley ME, Puck JM. Immunodeficiency disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003:314-330. DOI: 10.1182/asheducation-2003.1.314
8. Westh L, Mogensen TH, Dalgaard LS, Bernth-Jensen JM, Katzenstein T, Hansen AE, et al. Identification and characterization of a nationwide Danish adult common variable immunodeficiency cohort. *Scand J Immunol.* 2017;85(6):450-461. DOI: 10.1111/sji.12551
9. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics.* 2011;127(5):810-816. DOI: 10.1542/peds.2010-3680
10. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(3):396-414. DOI: 10.1128/CMR.00001-09
11. García-Prat M, Álvarez-Sierra D, Aguilo-Cucurull A, Salgado-Perandres S, Briongos-Sebastian S, Franco-Jarava C, et al. Extended immunophenotyping reference values in a healthy pediatric population. *Cytometry B Clin Cytom.* 2019;96(3):223-233. DOI: 10.1002/cyto.b.21728
12. García-Prat M, Vila-Piñero G, Martos-Gutiérrez S, Gala-Yerga G, García-Guantes E, Martínez-Gallo M, et al. Age-specific pediatric reference ranges for immunoglobulins and complement proteins on the Optilite™ automated turbidimetric analyzer. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(6):e22420. DOI: 10.1002/jcla.22420
13. Berrón-Ruiz L, López-Herrera G, Ávalos-Martínez CE, Valenzuela-Ponce C, Ramírez-Sanjuán E, Santoyo-Sánchez G, et al. Variations of B cell subpopulations in peripheral blood of healthy Mexican population according to age: relevance for diagnosis of primary immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol.* 2016;44(6):571-579. DOI: 10.1016/j.aller.2016.05.003
14. Marsh RA, Orange JS. Antibody deficiency testing for primary immunodeficiency: a practical review for the clinician. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(5):444-453. DOI: 10.1016/j.anai.2019.08.012
15. Parker AR, Skold M, Ramsden DB, Ocejó-Vinyals JG, López-Hoyos M, Harding S. The clinical utility of measuring IgG subclass immunoglobulins during immunological investigation for suspected primary antibody deficiencies. *Lab Med.* 2017;48(4):314-325. DOI: 10.1093/labmed/lmx058
16. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186-1205.e1-78. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.049
17. Notarangelo LD, Lanzi G, Peron S, Durandy A. Defects of class-switch recombination. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):855-864. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.01.043
18. Piatosa B, Wolska-Kusniercz B, Pac M, Siewiera K, Galkowska E, Bernatowska E. B cell subsets in healthy children: reference values for evaluation of B cell maturation process in peripheral blood. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78(6):372-381. DOI: 10.1002/cyto.b.20536
19. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35(8):696-726. DOI: 10.1007/s10875-015-0201-1
20. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, et al. Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):223-225.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.052

21. Van Zelm MC, Szczepanski T, van der Burg M, van Dongen JJ. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. *J Exp Med.* 2007;204(3):645-655. DOI: 10.1084/jem.20060964
22. El-Sayed ZA, Radwan N. Newborn screening for primary immunodeficiencies: the gaps, challenges, and outlook for developing countries. *Front Immunol.* 2019;10:2987.
23. Suri D, Rawat A, Singh S. X-linked agammaglobulinemia. *Indian J Pediatr.* 2016;83(4):331-337.
24. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore).* 2006;85(4):193-202. DOI: 10.1097/01.md.0000229482.27398.ad
25. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952;9(6):722-728. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/9/6/722.long>
26. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell.* 1993;72(2):279-290. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90667-f
27. Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature.* 1993;361(6409):226-233.
28. Dogruel D, Serbes M, Sasihuseyinoglu AS, Yilmaz M, Altintas DU, Bisgin A. Clinical and genetic profiles of patients with X-linked agammaglobulinemia from southeast Turkey: novel mutations in BTK gene. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019;47(1):24-31. DOI: 10.1016/j.aller.2018.03.004
29. Conley ME, Rohrer J, Rapalus L, Boylin EC, Minegishi Y. Defects in early B-cell development: comparing the consequences of abnormalities in pre-BCR signaling in the human and the mouse. *Immunol Rev.* 2000;178(1):75-90. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2000.17809.x
30. Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine (Baltimore).* 1996;75(6):287-299. DOI: 10.1097/00005792-199611000-00001
31. Takada H, Kanegane H, Nomura A, Yamamoto K, Ihara K, Takahashi Y, et al. Female agammaglobulinemia due to the Bruton tyrosine kinase deficiency caused by extremely skewed X-chromosome inactivation. *Blood.* 2004;103(1):185-187. DOI: 10.1182/blood-2003-06-1964
32. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C, Cardinale F, et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol.* 2002;104(3):221-230. DOI: 10.1006/clim.2002.5241
33. Ben-Ali M, Yang J, Chan KW, Ben-Mustapha I, Mekki N, Benabdeselem C, et al. Homozygous transcription factor 3 gene (TCF3) mutation is associated with severe hypogammaglobulinemia and B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):1191-1194 e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.037
34. Aadam Z, Kechout N, Barakat A, Chan KW, Ben-Ali M, Ben-Mustapha I, et al. X-Linked agammaglobulinemia in a large series of North African patients: frequency, clinical features and novel BTK mutations. *J Clin Immunol.* 2016;36(3):187-194. DOI: 10.1007/s10875-016-0251-z
35. El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, Al-Herz W, Bezrodnik L, Boukari R, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organ J.* 2019;12(3):100018. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100018
36. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):210-212. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.044
37. Gitlin D, Janeway CA. Agammaglobulinemia, congenital, acquired and transient forms. *Prog Hematol.* 1956;1:318-329.
38. Rutkowska M, Lenart M, Bukowska-Strakova K, Szaflarska A, Pituch-Noworolska A, Kobylarz K, et al. The number of circulating CD4+ CD25high Foxp3+ T lymphocytes is transiently elevated in the early childhood of transient hypogammaglobulinemia of infancy patients. *Clin Immunol.* 2011;140(3):307-310. DOI: 10.1016/j.clim.2011.04.003

39. Ricci G, Piccinno V, Giannetti A, Miniaci A, Specchia F, Masi M. Evolution of hypogammaglobulinemia in premature and full-term infants. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011;24(3):721-726. DOI: 10.1177/039463201102400318
40. Rutkowska M, Trzyna E, Lenart M, Szaflarska A, Pituch-Noworolska A, Kobylarz K, et al. The elevated number of circulating regulatory T cells in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy is not associated with any abnormalities in the genes encoding the TGF-beta receptors. *Clin Immunol.* 2013;149(1):83-85. DOI: 10.1016/j.clim.2013.06.008
41. Cunningham-Rundles C, Fotino M, Rosina O, Peter JB. Selective IgA deficiency, IgG subclass deficiency, and the major histocompatibility complex. *Clin Immunol Immunopathol.* 1991;61(2 Pt 2):S61-S69. DOI: 10.1016/S0090-1229(05)80039-X
42. Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol.* 2000;120(2):225-231. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01131.x
43. Wang Z, Yunis D, Irigoyen M, Kitchens B, Bottaro A, Alt FW, et al. Discordance between IgA switching at the DNA level and IgA expression at the mRNA level in IgA-deficient patients. *Clin Immunol.* 1999;91(3):263-270. DOI: 10.1006/clim.1999.4702
44. Suzuki H, Kaneko H, Fukao T, Jin R, Kawamoto N, Asano T, et al. Various expression patterns of alpha1 and alpha2 genes in IgA deficiency. *Allergol Int.* 2009;58(1):111-117. DOI: 10.2332/allergolint.O-08-549
45. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, Rachid R, Bonilla F, Schneider L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet.* 2005;37(8):829-834. DOI: 10.1038/ng1601
46. Haimila K, Einarsdottir E, de Kauwe A, Koskinen LL, Pan-Hammarstrom Q, Kaartinen T, et al. The shared CTLA4-ICOS risk locus in celiac disease, IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Genes Immun.* 2009;10(2):151-161. DOI: 10.1038/gene.2008.89
47. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol.* 2004;111(1):93-97. DOI: 10.1016/j.clim.2003.12.005
48. Cunningham-Rundles C, Brandeis WE, Pudifin DJ, Day NK, Good RA. Autoimmunity in selective IgA deficiency: relationship to anti-bovine protein antibodies, circulating immune complexes and clinical disease. *Clin Exp Immunol.* 1981;45(2):299-304.
49. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol.* 2009;29(1):130-136. DOI: 10.1007/s10875-008-9229-9
50. Suzuki K, Meek B, Doi Y, Muramatsu M, Chiba T, Honjo T, et al. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(7):1981-1986. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/101/7/1981>
51. Janzi M, Kull I, Sjoberg R, Wan J, Melen E, Bayat N, et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol.* 2009;133(1):78-85. DOI: 10.1016/j.clim.2009.05.014
52. Zinneman HH, Kaplan AP. The association of giardiasis with reduced intestinal secretory immunoglobulin A. *Am J Dig Dis.* 1972;17(9):793-797. DOI: 10.1007/BF02231148
53. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2001;21(5):303-309. DOI: 10.1023/a:1012241117984
54. Sherkat R, Shoaie P, Parvaneh N, Babak A, Kassaian N. Selective antibody deficiency and its relation to the IgG2 and IgG3 subclass titers in recurrent respiratory infections. *Iran J Immunol.* 2013;10(1):55-60.
55. Janssen LMA, Macken T, Creemers MCW, Pruijt JFM, Eijk JJJ, de Vries E. Truly selective primary IgM deficiency is probably very rare. *Clin Exp Immunol.* 2018;191(2):203-11. DOI: 10.1111/cei.13065
56. Leven EA, Maffucci P, Ochs HD, Scholl PR, Buckley RH, Fuleihan RL, et al. Hyper IgM syndrome: a report from the USIDNET registry. *J Clin Immunol.* 2016;36(5):490-501. DOI: 10.1007/s10875-016-0291-4
57. Allen RC, Armitage RJ, Conley ME, Rosenblatt H, Jenkins NA, Copeland NG, et al. CD40 ligand gene defects responsible for X-linked hyper-IgM syndrome. *Science.* 1993;259(5097):990-993. DOI: 10.1126/science.7679801

58. Aruffo A, Farrington M, Hollenbaugh D, Li X, Milatovich A, Nonoyama S, et al. The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *Cell*. 1993;72(2):291-300. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90668-g
59. Revy P, Muto T, Levy Y, Geissmann F, Plebani A, Sanal O, et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell*. 2000;102(5):565-575. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00079-9
60. Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, Al-Ghonaïm A, Soresina AR, Loubser M, et al. Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(22):12614-12619. DOI: 10.1073/pnas.221456898
61. Imai K, Catalan N, Plebani A, Marodi L, Sanal O, Kumaki S, et al. Hyper-IgM syndrome type 4 with a B lymphocyte-intrinsic selective deficiency in Ig class-switch recombination. *J Clin Invest*. 2003;112(1):136-142. DOI: 10.1172/JCI18161
62. Jain A, Ma CA, Liu S, Brown M, Cohen J, Strober W. Specific missense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohydrotic ectodermal dysplasia. *Nat Immunol*. 2001;2(3):223-228.
63. Agematsu K, Nagumo H, Shinozaki K, Hokibara S, Yasui K, Terada K, et al. Absence of IgD-CD27(+) memory B cell population in X-linked hyper-IgM syndrome. *J Clin Invest*. 1998;102(4):853-60. DOI: 10.1038/85277
64. Jain A, Atkinson TP, Lipsky PE, Slater JE, Nelson DL, Strober W. Defects of T-cell effector function and post-thymic maturation in X-linked hyper-IgM syndrome. *J Clin Invest*. 1999;103(8):1151-1158. DOI: 10.1172/JCI5891
65. Lougaris V, Lanzi G, Baronio M, Gazzurelli L, Vairo D, Lorenzini T, et al. Progressive severe B cell and NK cell deficiency with T cell senescence in adult CD40L deficiency. *Clin Immunol*. 2018;190:11-14. DOI: 10.1016/j.clim.2018.02.008
66. Cabral-Marques O, Klaver S, Schimke LF, Ascendino EH, Khan TA, Pereira PV, et al. First report of the Hyper-IgM Syndrome Registry of the Latin American Society for Immunodeficiencies: novel mutations, unique infections, and outcomes. *J Clin Immunol*. 2014;34(2):146-156. DOI: 10.1007/s10875-013-9980-4
67. De Saint Basile G, Tabone MD, Durandy A, Phan F, Fischer A, Le Deist F. CD40 ligand expression deficiency in a female carrier of the X-linked hyper-IgM syndrome as a result of X chromosome lyonization. *Eur J Immunol*. 1999;29(1):367-373. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199901)29:01<367::AID-IMMU367>3.0.CO;2-4
68. Cabral-Marques O, Franca TT, Al-Sbiei A, Schimke LF, Khan TA, Feriotti C, et al. CD40 ligand deficiency causes functional defects of peripheral neutrophils that are improved by exogenous IFN-gamma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(5):1571-1588.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.026
69. Ferrua F, Galimberti S, Courteille V, Slatter MA, Booth C, Moshous D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CD40 ligand deficiency: Results from an EBMT/ESID-IEWP-SCETIDE-PIDTC study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2238-2253. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.1010
70. Janeway CA, Apt L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians*. 1953;66:200-202.
71. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92(1):34-48. DOI: 10.1006/clim.1999.4725
72. Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, de Baere E, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet*. 2016;53(9):575-590. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103690
73. Kanegane H, Hoshino A, Okano T, Yasumi T, Wada T, Takada H, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int*. 2018;67(1):43-54. DOI: 10.1016/j.alit.2017.06.003
74. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2008;111(1):77-85. DOI: 10.1182/blood-2007-06-091744.
75. Horn J, Thon V, Bartonkova D, Salzer U, Warnatz K, Schlesier M, et al. Anti-IgA antibodies in common variable immunodeficiency (CVID): diagnostic workup and therapeutic strategy. *Clin Immunol*. 2007;122(2):156-162. DOI: 10.1016/j.clim.2006.10.002
76. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet*. 2008;372(9637):489-502. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61199-X

77. Venhoff N, Emmerich F, Neagu M, Salzer U, Koehn C, Driever S, et al. The role of HLA DQ2 and DQ8 in dissecting celiac-like disease in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2013;33(5):909-916. DOI: 10.1007/s10875-013-9892-3
78. Yong PF, Thaventhiran JED, Grimbacher B. "A rose is a rose is a rose," but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? *Adv Immunol.* 2011;111:47-107. DOI: 10.1016/B978-0-12-385991-4.00002-7
79. Albin S, Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy.* 2014;6(10):1113-1126. DOI: 10.2217/imt.14.67
80. Gernez Y, Baker MG, Maglione PJ. Humoral immunodeficiencies: conferred risk of infections and benefits of immunoglobulin replacement therapy. *Transfusion.* 2018;58(Suppl 3):3056-3064. DOI: 10.1111/trf.15020.
81. Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30(4):249-258. Disponible en: <https://www.apjai-journal.org/wp-content/uploads/2017/09/2PreventionofinfectionVol30No4December2012P249.pdf>
82. Rudilla F, Franco-Jarava C, Martínez-Gallo M, García-Prat M, Martín-Nalda A, Rivière J, et al. Expanding the clinical and genetic spectra of primary immunodeficiency-related disorders with clinical exome sequencing: expected and unexpected findings. *Front Immunol.* 2019;10:2325. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02325
83. Seleman M, Hoyos-Bachiloglu R, Geha RS, Chou J. Uses of next-generation sequencing technologies for the diagnosis of primary immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2017;8:847. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00847

Biases in diagnostic test studies: impact on estimating sensitivity and specificity

Sesgos en los estudios de pruebas de diagnóstico: implicación en la estimación de la sensibilidad y especificidad

Mario Enrique Rendón-Macías,¹ María Valenzuela,¹ Miguel Ángel Villasís-Keever²

Abstract

Diagnostic tests make it possible to determine whether a person has a disease or not. Before incorporating a new diagnostic test in the clinical setting, it is necessary to define its validity through its indicators of performance, sensitivity, and specificity. In these studies, like in any research, the results might not be reliable when there are biases during their execution. This article entails the discussion about the biases in diagnostic test studies that may cause inaccuracy in sensitivity and specificity. The main biases that affect the validity of these studies are: incorporation bias, partial and/or differential verification bias, an imperfect reference standard, a limited spectrum of the disease, and the ambiguous results of the test to be validated. In addition, examples of how these biases impact on the results of sensitivity and specificity are given in this paper.

Key words: Sensitivity; Specificity, Bias; Diagnostic tests

Este artículo debe citarse como: Rendón-Macías ME, Valenzuela M, Villasís-Keever MA. Sesgos en los estudios de pruebas de diagnóstico: implicación en la estimación de sensibilidad y especificidad. Rev Alerg Mex. 2020;67(2):165-173

ORCID

Mario Enrique Rendón-Macías, 0000-0001-7310-6656; María Valenzuela, 0000-0001-6225-6835; Miguel Ángel Villasís-Keever, 0000-0002-8566-0811

¹Universidad Panamericana, Escuela de Medicina, Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Unidad de Análisis y Síntesis de la Evidencia, Ciudad de México, México

Correspondencia. Mario Enrique Rendón-Macías.
mrendon@up.edu.mx

Recibido: 2020-06-15
Aceptado: 2020-06-29
DOI: 10.29262/ram.v67i2.771



Resumen

Las pruebas de diagnóstico permiten determinar si una persona tiene o no una enfermedad. Para incorporar una nueva prueba de diagnóstico en el ámbito clínico primero es necesario definir su validez a través de sus indicadores de desempeño, sensibilidad y especificidad. Como en cualquier investigación, en este tipo de estudios es posible que los resultados no sean confiables cuando hay sesgos durante su ejecución. En este artículo se discuten los sesgos en estudios de prueba diagnóstica que pueden ocasionar que la sensibilidad y especificidad no sean correctas. Los principales sesgos que afectan la validez en estos estudios son el sesgo de incorporación, la verificación parcial o diferencial, un estándar de oro imperfecto, un espectro limitado de la enfermedad y los resultados ambiguos de la prueba por validar. Además, en este artículo se dan ejemplos de cómo impactan estos sesgos en la sensibilidad y especificidad.

Palabras clave: Sensibilidad; Especificidad; Sesgos; Pruebas diagnósticas

Abreviaturas y siglas

EO, estándar de oro

NPD, nueva prueba de diagnóstico

Antecedentes

El avance de los conocimientos e incorporación de nuevas tecnologías en salud se traduce, en parte, en la incorporación de nuevas pruebas diagnósticas, con lo cual se pretende mejorar la calidad de la atención a la salud, o bien, hacer más eficientes los costos.^{1,2} Cada año surge un gran número de estudios que se realizan tanto para validar una nueva prueba de diagnóstico (NPD), como para determinar si es más eficiente que las pruebas utilizadas cotidianamente, en términos de velocidad para su ejecución o para causar menor molestias o daños secundarios.³

En general, una prueba diagnóstica sirve para identificar si un paciente o un grupo de pacientes tiene una enfermedad determinada o, por el contrario, se descarta dicha enfermedad. Pero, además, las pruebas diagnósticas coadyuvan a definir las causas o mecanismos implicados en la enfermedad de un paciente, así como para definir si un paciente ha desarrollado una o más complicaciones en una enfermedad, decidir posibles acciones terapéuticas (con base en los cambios de un marcador clínico, bioquímico o de imagen), o bien, para estimar el pronóstico.^{1,2,4}

Para aceptar que una NPD puede ser útil, primero se debe demostrar su validez. El principal criterio de validez de una NPD es determinar su desempeño, es decir, su capacidad para clasificar correctamente

si un paciente tiene (sensibilidad) o no (especificidad) la enfermedad en estudio.^{5,6} Posterior a conocer el desempeño de un NPD, se podrán hacer evaluaciones para conocer la seguridad de la prueba, su facilidad de aplicación o elaboración, rapidez de realización y los costos de su ejecución.

Diseño de un estudio de prueba diagnóstica

Dada la importancia de determinar la validez de una NPD (también denominada *prueba índice*), cuando se planea la realización de un estudio para su evaluación, los investigadores deberán llevar a cabo una metodología estricta. Así, un buen estudio de prueba diagnóstica debe considerar que la comparación de los resultados (positivos o negativos a la enfermedad) es con un *estándar de oro* (EO), el cual corresponde a la prueba que, en el momento del estudio, se conoce como la mejor para confirmar o descartar un diagnóstico determinado.^{5,7}

Además, el estudio debe ser *cegado*, es decir, los investigadores que interpretan la NPD deben desconocer el resultado obtenido del EO y viceversa. Otro aspecto importante en la planeación de un estudio de prueba diagnóstica es el grupo de participantes; al menos, se deberá incluir un grupo de pacientes que tengan la condición en estudio y otro sin dicha con-

dición. Sin embargo, es mejor un estudio con todo el *espectro de la enfermedad*, lo que significa incluir pacientes con diferentes grados de la enfermedad, desde aquellos con síntomas leves, hasta los que obviamente tienen la enfermedad en estudio e, incluso, pacientes graves.^{5,6}

Por último, es necesario que el EO y la NPD se realicen al mismo tiempo o en un tiempo corto entre la realización de una y otra prueba, a fin de evitar modificación de las condiciones clínicas de los participantes, dado que la enfermedad puede progresar. De esta forma, es posible que la prueba índice no clasifique como enfermo a un participante en un momento temprano de la enfermedad y, tiempo después, al realizar el EO se confirme el diagnóstico cuando la enfermedad ya está avanzada. Lo anterior se denomina *falso-negativo*.^{5,6}

Sesgos en los estudios de prueba diagnóstica

Los errores que ocurren sistemáticamente en la ejecución en un estudio de investigación se denominan sesgos, los cuales causarán que los resultados de dicha investigación no sean válidos.⁸ Para los propósitos de este artículo nos enfocaremos a los problemas metodológicos y las consecuencias en los resultados obtenidos de un estudio en el cual se desea determinar la validez de una NPD. En general, cuando hay sesgos en los estudios de evaluación de pruebas diagnósticas, los resultados obtenidos afectan directamente al desempeño de la NPD en cuanto a sensibilidad y especificidad, haciendo que uno o los dos estén sobreestimados o subestimados.¹

Si bien, el resultado de una NPD puede ser en un rango de valores, en este artículo solamente consideraremos un resultado dicotómico: afirmativo (con la enfermedad) o negativo (sin la enfermedad). La mejor NPD es la que clasifica apropiadamente a todos o la mayoría de los participantes, en concordancia a lo que indica el EO, ya sea al confirmar o descartar la condición. El porcentaje de acierto (o capacidad de la NPD para detectar a los positivos con enfermedad) se le conoce como sensibilidad, la cual va de 0 % (nunca acierta) a 100 % (nunca se equivoca). A su vez, la prueba también deberá clasificar como negativos a todos los sujetos sin la enfermedad de interés. El porcentaje de acuerdo con el EO al descartar la enfermedad se conoce como especificidad, que también va de 0 a 100 %.⁹

Cuando un estudio de prueba diagnóstica se ejecuta con la suficiente calidad metodológica o sin sesgos, entonces los resultados de sensibilidad y especificidad de una NPD serán considerados como verdaderos. Si bien, se han descrito más de 14 sesgos en los estudios de pruebas diagnósticas;^{5,6,7} los que principalmente impactan en la evaluación del desempeño de la NPD se señalan a continuación:^{10,11,12}

- *Sesgo de incorporación*: parte de los componentes de la NPD está incluida en los criterios del EO para definir la condición del paciente.
- *Sesgo de verificación parcial*: la realización del EO no se lleva a cabo al total de los pacientes a quienes se realizó la NPD; por ejemplo, el EO se realiza únicamente a quienes tuvieron un resultado positivo en la NPD.
- *Sesgo de verificación diferencial*: sucede cuando no existe o no se puede disponer del EO aceptado en el mundo, por tanto, se recurre a otras pruebas que se aproximan a los resultados del EO. De esta forma, es alta la posibilidad de clasificar erróneamente si un paciente tiene o no la condición en estudio.
- *Sesgo del EO imperfecto*: surge cuando el EO aceptado en el mundo puede clasificar mal a los pacientes. Esto quiere decir que, la prueba considerada como EO puede definir a un paciente como enfermo cuando no lo es y viceversa.
- *Sesgo del espectro de la enfermedad*: ocurre cuando no se incluyen pacientes en todas las condiciones de gravedad de la enfermedad en cuestión.
- *Sesgo de resultados ambiguos o no concluyentes*: aparece cuando los resultados de la NPD no determinan certeramente si un paciente es positivo o negativo, por lo que los investigadores los eliminan del análisis.

Impacto de los sesgos en los resultados de un estudio de prueba diagnóstica

Para mostrar cómo los sesgos de pueden modificar la estimación de la sensibilidad y especificidad, utilizaremos los resultados de un estudio hipotético.

En primer lugar presentamos los “resultados verdaderos”, es decir, sin sesgos. La figura 1 muestra los resultados del desempeño de una NPD, la cual se contrastó con un EO altamente confiable.

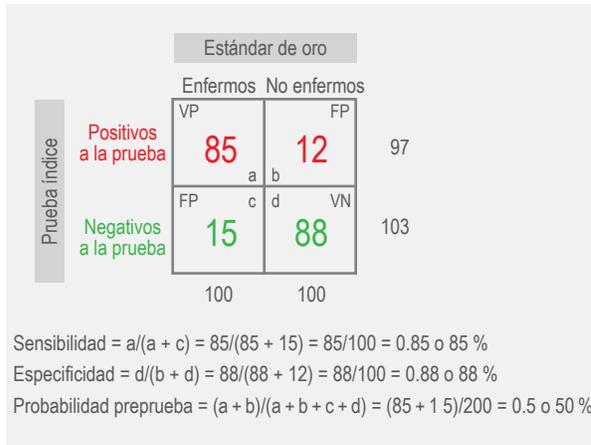


Figura 1. Estudios hipotéticos con “resultados verdaderos”. VP = verdaderos positivos, FP = falsos positivos, VN = verdaderos negativos, FN = falsos negativos.

En el estudio se incluyen 200 individuos, 100 con la enfermedad y 100 sin la enfermedad, estos últimos se pueden considerar como grupo control. Como se observa, la NPD tiene una sensibilidad de 85 % y una especificidad de 88 %.

El posible efecto del *sesgo de incorporación* se observa en la figura 2, en la cual se incrementó (sobrestimación) la sensibilidad y la especificidad. En este tipo de sesgos, los autores al conocer previamente la condición clínica de los pacientes pudieran ser más benévolos en ofrecer una prueba positiva en los enfermos y ser más estricto para el grupo de los controles. Con lo anterior incrementan los verdaderos positivos (casilla a) y, por tanto, la sensibilidad; así mismo incorporan a más individuos falsos positivos (casilla b) en el grupo de los verdaderos negativos (casilla d) y, por tanto, también aumen-

tan la especificidad. El resultado sería una prueba reportada falsamente como de alta validez, ya que su desempeño es muy parecido al del EO.

En la figura 3 se muestra cómo se podrían modificar los resultados ante un *sesgo de verificación parcial*. En este caso, los 97 pacientes que salen positivos a la NPD son los únicos sometidos al EO. Por consiguiente, no hay individuos en la casilla “c”. Si se consideran a los “ausentes” con posibles resultados negativos, se estimaría una sensibilidad de 100 %. Por otro lado, la especificidad también se incrementa (aunque sea poco), en razón directa con el número de individuos negativos a la NPD no evaluados.

Para el *sesgo por un EO imperfecto* (figura 4), existen tres posibilidades: la primera es una mala clasificación tanto para los enfermos como los sa-

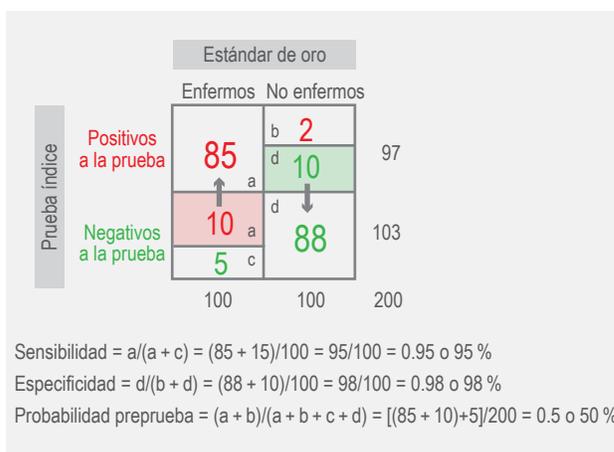


Figura 2. Resultado posible en un sesgo de incorporación.

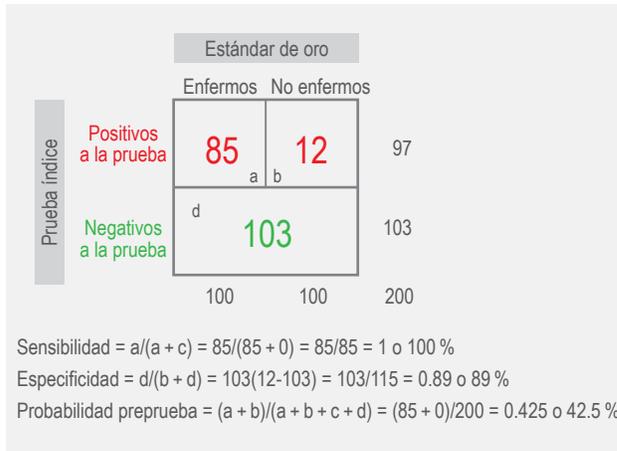


Figura 3. Resultado posible con un sesgo de verificación parcial.

nos. Bajo esta premisa, y dependiendo del número de individuos mal clasificados, la sensibilidad y la especificidad se modificarán. En el ejemplo, ocho individuos enfermos son clasificados como no enfermos, por lo que al tener una NPD positiva pasarán al grupo de falsos positivos (casilla b). De la misma forma, un paciente no enfermo con NPD positiva pasará a al grupo de verdaderos positivos. Por otro lado, dos pacientes falsos negativos (casilla c) pasan al grupo de verdaderos negativos (casilla d) y nueve verdaderos negativos (casilla d) serán incorporados al grupo de falsos negativos (casilla c). Con estos cambios, la sensibilidad y la especificidad se reducen (subestimación). En este tipo de sesgo, los cambios de sensibilidad y especificidad son impredecibles, ya que depende del número de individuos mal clasificados.

La segunda posibilidad del *sesgo por un EO imperfecto* es que la mala clasificación sea unidireccional; el error es más predecible con un EO sesgado solo a los enfermos, es decir, pudiera no detectar a todos, pero siempre clasifica correctamente a quienes no tienen la enfermedad (por ejemplo, resultados de estudios histopatológicos con biopsias mal tomadas). Como se muestra en la figura 5, la sensibilidad no se modifica, pero la especificidad disminuye al existir mayor posibilidad de falsos positivos. La tercera posibilidad, por *sesgo por un EO imperfecto* es contraria al ejemplo previo. El EO está sesgado para la clasificación solo de los no enfermos o grupo control, es decir, identificarlos como enfermos, sin embargo, ningún enfermo se cataloga como no enfermo. La especificidad se mantiene sin cambios, pero la sensibilidad se reduce porque aumentan los falsos negativos (figura 6).

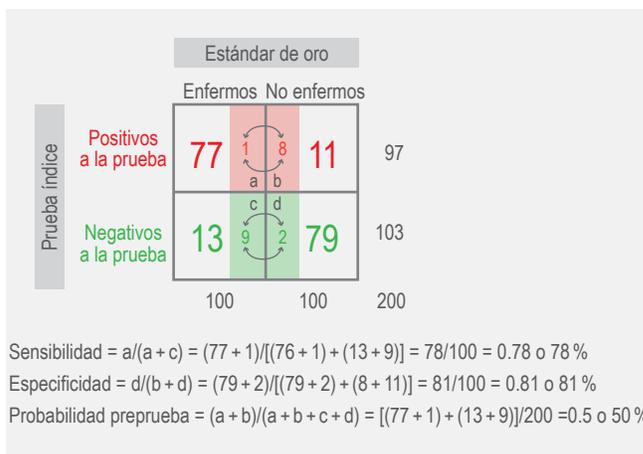


Figura 4. Resultado posible con un sesgo de estándar de oro impreciso (bidireccional).

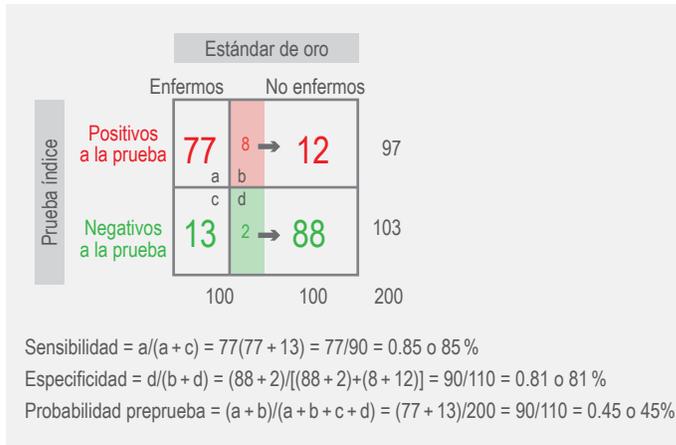


Figura 5. Resultado posible con un sesgo de estándar de oro impreciso, con error en la clasificación de los enfermos (unidireccional).

Por otro lado, cuando se presenta *sesgo de espectro reducido o de extremos* de una enfermedad, los autores solo incluyen en el estudio a pacientes que claramente tienen la enfermedad y los comparan con un grupo de sujetos sanos. En la figura 7 se ejemplifica esta situación, que da lugar a una sobreestimación de la sensibilidad y especificidad. Por el contrario, si se hubieran incluido solo los casos leves y los controles con enfermedades similares, la sensibilidad y la especificidad se reducirían (ver área gris, en la que la sensibilidad es de 84 % y la especificidad de 68 %).

El último ejemplo es el *sesgo de resultados ambiguos* (figura 8). El resultado está sesgado porque al incluir únicamente a participantes con datos ceteros de la NPD se modifican los resultados de la sensibilidad y especificidad.

Análisis de sesgos en estudios de prueba diagnóstica publicados

Finalmente, para demostrar que en estudios publicados los sesgos pueden modificar la interpretación de resultados agregamos dos ejemplos.

Estudio 1

En el trabajo de Ramírez Enríquez *et al.*¹³ el objetivo fue evaluar la validez de la IgE sérica total para el diagnóstico de alergia en una población pediátrica. Los autores revisaron 248 expedientes de pacientes de la consulta externa cuyo número de registro fuera non y contarán con una medición de IgE sérica total y pruebas cutáneas (EO). El estudio puede tener un sesgo de EO imperfecto unidireccional. Las pruebas cutáneas pueden clasificar con error a los enfermos; un resultado positivo asegura clasificar como tal a un

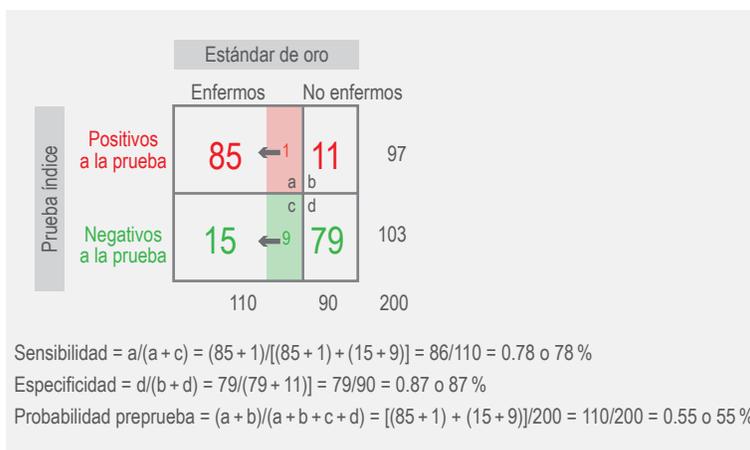


Figura 6. Resultado posible con un sesgo de estándar de oro impreciso, con error en la clasificación de los no enfermos (unidireccional).

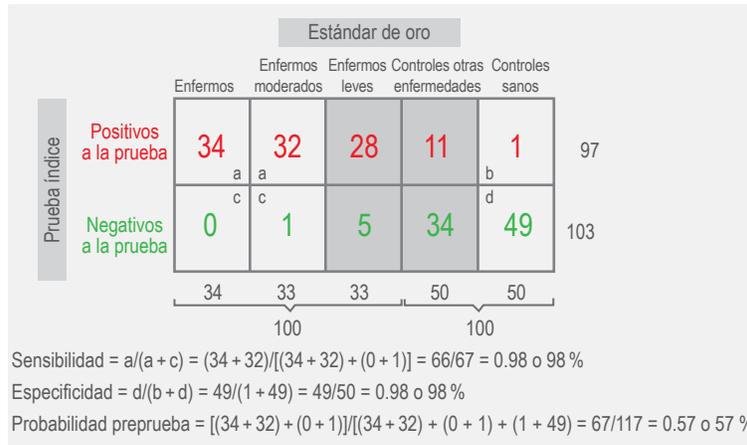


Figura 7. Resultado posible con un sesgo de “espectro reducido de la enfermedad”.

enfermo, pero una negativa no lo descarta. La prueba cutánea depende del alérgeno usado y del tipo de síntomas del paciente. Para los no enfermos, la prueba siempre es negativa. Por lo anterior, dado este sesgo, es posible estimar una sensibilidad adecuada, pero existe el riesgo de que la especificidad se subestime. Otro posible sesgo es el de espectro reducido de la enfermedad. Los pacientes seleccionados presentaban diferentes tipos de alergias (respiratoria, gastrointestinal y cutánea) y no se informa la severidad de los síntomas. Aunque el muestreo fue pseudoaleatorio, es probable que solo se incluyeran pacientes con síntomas importantes para ser revisados en una clínica, por lo que los pacientes con síntomas leves pudieron estar subrepresentados. Así, la estimación de la sensibilidad y especificidad de la IgE pudiera ser sesgadamente más alta. Finalmente, los autores no especifican clara-

mente cómo consideraron a los pacientes con valores de IgE justo en los puntos de corte dado: indican como positivos a quienes tuvieron niveles > 15 UI en menores de un año, > 60 UI en los de uno a cinco años, > 90 UI en los de seis a nueve años y > 200 UI en los de 10 a 15 años; para los negativos se consideró < 15, < 60, < 90 y < 200, respectivamente. Si en los estudios no hubo pacientes con alguno de estos valores, entonces potencialmente existe sesgo de resultados ambiguos. Finalmente, debemos señalar que no se detectó sesgo de incorporación, ya que la NPD no está incluida en el EO.

Estudio 2

En el estudio de Marraccinia *et al.*,¹⁴ en el que se evaluó la validez de la prueba de “activación de basófilos séricos” (NPD) para confirmar la hipersensibilidad a

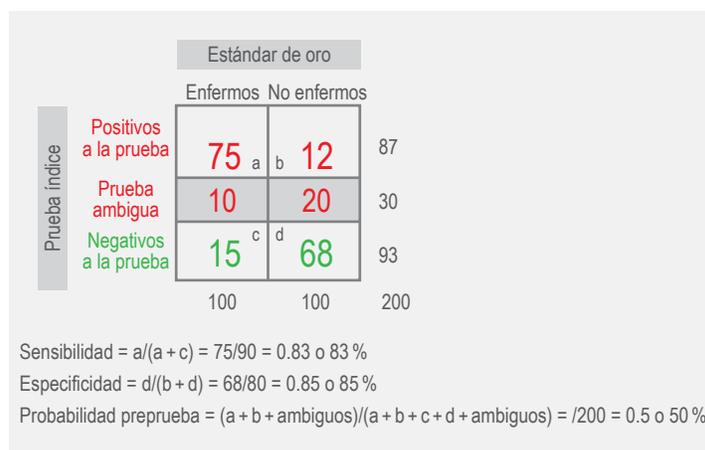


Figura 8. Resultado posible con un sesgo de prueba diagnóstica con resultados ambiguos.

medicamentos en 204 pacientes con antecedentes de reacción adversa. Los autores recurrieron a diferentes pruebas cutáneas, intradérmicas y ensayos de IgE específicas para determinar hipersensibilidad, debido a que la prueba de reto no se pudo realizar en todos los pacientes (en algunos por riesgo de anafilaxia), que es el EO para una respuesta de hipersensibilidad a un medicamento.

Con lo anterior, el sesgo de verificación parcial llevó a no poder lograr un buen estimado de la validez de la prueba de activación de basófilos. Al analizar solo a los pacientes con prueba de reto, su muestra se redujo significativamente, por lo que la estimación de sensibilidad y especificidad realmente no parece ser la reportada. Si analizan los resultados mediante un constructo con todas las pruebas, la posibilidad de un sesgo de EO imperfecto era altamente posible, al no clasificarse adecuadamente a los pacientes con y sin hipersensibilidad al medicamento. En este artículo no encontramos la presencia de un sesgo de incorporación, ya que la NPD no estaba incluida en las consideradas para la clasificación de los pacientes y, al parecer, fue realizada antes del establecimiento del diagnóstico.

Por otro lado, Marraccinia *et al.* incluyeron pacientes con todo el espectro de la enfermedad, desde pacientes con anafilaxia hasta pacientes con cuadros más leves caracterizados por urticaria o síntomas gastrointestinales leves, ante lo cual es poco probable un sesgo de espectro de la enfermedad.

Finalmente, los autores no mencionan si existieron resultados ambiguos de la NPD, a fin de descartar un sesgo de espectro de la prueba.

Como se puede apreciar en los ejemplos, los sesgos incrementan que los valores estimados de sensibilidad y especificidad no sean los reales. Por lo anterior, consideramos que es importante para un lector crítico conocer de su existencia. Si bien, es posible que los sesgos sean cometidos involuntariamente, por desconocimiento o falta de cuidado en la realización de un estudio, es necesario recordar que los sesgos metodológicos no pueden ser corregidos con procedimientos estadísticos, dado que estos últimos solo permiten estimar el grado de variación aleatoria causado por el tamaño de la muestra utilizado.^{2,3,5}

Finalmente, para los estudios de validación de NPD con resultados no dicotómicos es necesario también informar acerca de los criterios para establecer la existencia de uno o más puntos de corte para la toma de decisiones.

En conclusión, la validez de un estudio de prueba diagnóstica básicamente está determinada por que no se cometan sesgos durante su ejecución. Cuando ocurren sesgos, entonces los resultados obtenidos de una NPD, en términos de sensibilidad y especificidad, pueden estar sobre o subestimados. Los principales sesgos que impactan en los resultados de una prueba diagnóstica son de incorporación, verificación parcial o diferencial, EO imperfecto, espectro inadecuado y cuando los resultados de la NPD son ambiguos.

Referencias

1. Chassé M, Fergusson DA. Diagnostic accuracy studies. *Semin Nucl Med.* 2019;49(2):87-93. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2018.11.005
2. Escrig-Sos J, Martínez-Ramos D, Manuel Miralles-Tena J. Pruebas diagnósticas: nociones básicas para su correcta interpretación y uso. *Cir Esp.* 2006;79(5):267-273. DOI: 10.1016/S0009-739X(06)70871-5
3. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BJM.* 2003;326(7379):41-44. DOI: 10.1136/bmj.326.7379.41
4. Villasis-Keever MÁ, Miranda-Novales MG. El protocolo de investigación II: los diseños de estudio para investigación clínica. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(1):80-90. DOI: 10.29262/ram.v63i1.163
5. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140(3):189-202. DOI: 10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00010
6. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, QUADAS-2 Steering Group. A systematic review classifies sources of bias and variation in diagnostic test accuracy studies. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(10):1093-1104. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.05.014

7. Umemneku Chikere CM, Wilson K, Graziadio S, Vale L, Allen AJ. Diagnostic test evaluation methodology: a systematic review of methods employed to evaluate diagnostic tests in the absence of gold standard-an update. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223832. DOI: 10.1371/journal.pone.0223832
8. Villasis-Keever MÁ, Márquez-González H, Zurita-Cruz JN, Miranda-Novales G, Escamilla-Núñez A. El protocolo de investigación VII. Validez y confiabilidad de las mediciones. *Rev Alerg Mex*. 2018;65(4):414-421. DOI: 10.29262/ram.v65i4.560
9. Díaz-García L, Medina-Vera I, García-de la Puente S, González-Garay A, Murata Ch. Estudios de exactitud diagnóstica. *Acta Pediatr Mex*. 2019;40(6):342-357. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/download/1933/1164>
10. Le-Gal G, Le-Roux PY. How to assess quality of primary research studies in the medical literature? *Semin Nucl Med*. 2019;49(2):115-120. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2018.11.007
11. Schmidt RL, Factor RE. Understanding sources of bias in diagnostic accuracy studies. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(4):558-565. DOI: 10.5858/arpa.2012-0198-RA
12. Kohn MA, Carpenter CR, Newman TB. Understanding the direction of bias in studies of diagnostic test accuracy. *Acad Emerg Med*. 2013;20(11):1194-1206. DOI: 10.1111/acem.12255
13. Ramírez-Enríquez F, Prado-Rendón J, Lachica-Valle J, Valle-Leal JG. Inmunoglobulina E total como marcador de alergia en el noroeste de México. *Rev Alerg Mex*. 2016;63(1):20. DOI: 10.29262/ram.v63i1.135
14. Marraccini P, Pignatti P, D'Apos-Alcamo A, Salimbeni R, Consonni D. Basophil activation test application in drug hypersensitivity diagnosis: an empirical approach. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;177(2):160-166. DOI: 10.1159/000490116

Giant coronary aneurysms in infant with Kawasaki disease shock syndrome

Aneurismas coronarios gigantes en lactante con síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki

Miguel García-Domínguez,¹ David Riviera-Navarro,¹ José Quibrera,¹ Giordano Pérez-Gaxiola¹

Abstract

Background: Kawasaki disease shock syndrome is a rare presentation of Kawasaki disease, in which cardiovascular manifestations associated with elevated inflammation biomarkers that develop hypotension are observed. It is preceded by gastrointestinal and neurological manifestations, with an increased risk of coronary lesions and resistance to intravenous immunoglobulin.

Case report: A 5-month-old male patient with a fever that had developed in the last week, gastrointestinal and neurological symptoms with hypotensive shock, urticarial rash, BCG lymphadenitis, and edema of palms and soles. Giant coronary aneurysms were evident, so Kawasaki disease shock syndrome was diagnosed, which was treated with corticosteroid pulse and intravenous immunoglobulin.

Conclusions: Clinicians must suspect Kawasaki disease shock syndrome when there is hypotensive shock, and the gastrointestinal, neurological and mucocutaneous symptoms that are characteristic of the disease, especially in infants under one year of age. The timely treatment of this disease reduces severe complications.

Key words: Kawasaki disease; Kawasaki disease shock syndrome; Aortic aneurysm; Intravenous

Este artículo debe citarse como: García-Domínguez M, Riviera-Navarro D, Quibrera J, Pérez-Gaxiola G. Aneurismas coronarios gigantes en lactante con síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki. Rev Alerg Mex. 2020;67(2):174-182

ORCID

Miguel García-Domínguez, 0000-0002-2915-0489; David Riviera-Navarro, 0000-0002-1638-0154; José Quibrera, 0000-0002-7075-9245; Giordano Pérez-Gaxiola, 0000-0002-3770-5974

¹Hospital Pediátrico de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México

Correspondencia:

Miguel García-Domínguez.
miguelgarcia.alergia@gmail.com

Recibido: 2020-03-20

Aceptado: 2020-05-26

DOI: 10.29262/ram.v67i2.737



Resumen

Antecedentes: El síndrome de choque es una presentación poco habitual de la enfermedad de Kawasaki en el que se observan manifestaciones cardiovasculares asociadas con niveles elevados de marcadores de inflamación, que llevan a hipotensión. Es precedido por manifestaciones gastrointestinales y neurológicas y existe mayor riesgo de lesiones coronarias y resistencia a inmunoglobulina intravenosa.

Caso clínico: Varón de cinco meses de edad con fiebre de una semana de evolución, síntomas gastrointestinales y neurológicos con choque hipotensivo, erupciones urticariforme, linfadenitis por vacunación con bacilo de Calmette-Guérin, así como edema de manos y pies. Se evidenciaron aneurismas coronarios gigantes, por lo que se diagnosticó síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki, el cual fue tratado con pulso de corticoesteroide e inmunoglobulina intravenosa.

Conclusiones: El diagnóstico de síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki se debe sospechar por choque hipotensivo, síntomas gastrointestinales, neurológicos y mucocutáneos propios de la enfermedad, especialmente en menores de un año. El tratamiento oportuno reduce las complicaciones graves.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki; Síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki; Aneurisma aórtico; Inmunoglobulina intravenosa

Abreviaturas y siglas

CD, coronaria derecha
CI, coronaria izquierda
Cx, arteria circunfleja

DA, coronaria descendente anterior
EK, enfermedad de Kawasaki
PCR, proteína C reactiva
SCEK, síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki

Antecedentes

La enfermedad de Kawasaki (EK) es la segunda vasculitis más frecuente en la infancia, de etiología desconocida, que afecta vasos de mediano calibre, particularmente arterias coronarias, y constituye la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en la infancia.¹

El diagnóstico de EK es clínico conforme los criterios establecidos por la American Heart Association 2004, actualizados en 2017, con la fiebre como criterio mayor y cuatro de los siguientes cinco criterios menores para la forma completa:²

- Conjuntivitis bilateral no supurativa.
- Cambios en labios y mucosa oral.
- Eritema polimorfo.
- Adenopatía cervical.
- Edema/eritema palmoplantar.

Se considera EK incompleto cuando se presenta la fiebre y menos de cuatro criterios menores, EK atípica cuando existen manifestaciones clínicas no

descritas en los criterios diagnósticos. Recientemente se indica el síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki (SCEK), que se define por la presencia EK con hipotensión arterial sistólica para la edad, disminución sostenida > 20 % de la presión arterial sistólica, signos clínicos de hipoperfusión tisular y cambios en el estado mental no considerados por otras condiciones. Se ha demostrado que las formas incompletas y atípicas incrementan el riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias, con peor pronóstico y mayor mortalidad.^{3,4}

Caso clínico

Lactante de cinco meses de edad con fiebre de una semana de evolución (dos a tres episodios al día), evacuaciones diarreicas de seis a ocho al día, sin moco ni sangre. Tratado con tres dosis de amikacina intramuscular sin mejoría; se sospechó reacción adversa al antibiótico por dermatosis no especificada. El paciente fue ingresado a urgencias por persistencia de fiebre, diarrea, irritabilidad y signos de

deshidratación. En la valoración inicial se encontró irritable y con datos de choque: frecuencia cardiaca de 156 latidos/minuto, frecuencia respiratoria de 48 respiraciones/minuto, temperatura de 38.5 °C y tensión arterial de 68/42 mm Hg, con presión arterial media de 45 mm Hg, llenado capilar de 3 segundos y pulsos débiles.

Se inició reanimación hídrica con 20 mL/kg/dosis de solución cristaloides, cefotaxima, metronidazol e inotrópico por sepsis grave con foco abdominal. Al estabilizar al paciente se observó exantema urticariforme en tórax, abdomen y extremidades inferiores, eritema en zona de aplicación de la vacuna BCG (figura 1), eritema y edema palmoplantar, así como hipoventilación basal bilateral a la auscultación torácica. Los estudios de laboratorio mostraron leucocitosis (18 070 células/mm³), segmentados de 70 %, anemia microcítica normocrómica (hemoglobina de 9.2 g/dL, volumen corpuscular medio de 75.1 fL, MCH de 24.9 pg), trombocitopenia (65 000/mm³), proteína C reactiva (PCR) de 14.62 mg/dL, leucoci-

turia e hipoalbuminemia (2.9 g/dL). En la radiografía de tórax se observó infiltrado intersticial bilateral y con la punción lumbar se obtuvieron los siguientes resultados: 44 células/mm³ (50 % de polimorfonucleares neutrófilos humano), glucosa de 68 mg/dL, proteínas de 41.2 mg/dL, tinción de Gram y coagulación negativa.

Por los hallazgos clínicos y de laboratorio se sospechó SCEK (cuadro 1), por lo que se administró inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg/dosis), 30 mg/kg/dosis de metilprednisolona y 50 mg/kg/día de ácido acetil salicílico. El ecocardiograma demostró dilatación de la arteria coronaria derecha (CD) con índice Z de +3.87, y del origen de la descendente anterior izquierda (DA) con índice Z de +3.47 (figura 2); se apreció taquicardia sinusal. La evolución clínica fue favorable con remisión de la fiebre a las 24 horas.

El paciente fue egresado al quinto día con dosis de 0.5 mg/kg/día de prednisona y 5 mg/kg/día de ácido acetil salicílico. El ecocardiograma a las dos semanas reportó incremento de las lesiones en ambas arterias coronarias, CD con índice Z +16, coronaria izquierda (CI) con índice Z +8, DA con índice Z +9 y Cx de 3.1 mm (figura 3). La angiogramografía (figura 4) mostró tres aneurismas, dos de los cuales eran fusiformes localizados en DA (3.5 mm) y de origen en la Cx (2.5 mm), catalogados como medianos; además de un aneurisma gigante de la CD (7 mm). Con estos hallazgos se agregó anticoagulación con 1 mg/kg/día de enoxaparina subcutánea. Actualmente el paciente se encuentra asintomático con persistencia de las lesiones coronarias descritas.



Figura 1 Eritema polimorfo en tronco y extremidades, confluyente, tipo urticariforme. Reacción eritematosa en la zona de aplicación de la vacuna BCG.

Discusión

El diagnóstico de EK es clínico, con los criterios descritos por Tomisaku Kawasaki, vigentes en la declaración de la American Heart Association de 2017.² El tratamiento establecido con inmunoglobulina intravenosa reduce el riesgo de lesiones coronarias a menos de 5 %; sin embargo, se han descrito diversas presentaciones que pueden confundir al clínico, como EK incompleta en 10 % de los casos, EK atípica hasta en 20 % (que abarca manifestaciones no descritas en los criterios diagnósticos), EK sin fiebre y SCEK en 5 a 7 % de los casos, que representan un factor de riesgo significativo para el desarrollo de lesiones coronarias.⁵

La reactivación del sitio de aplicación de la vacuna BCG es considerada una manifestación tem-

Cuadro 1. Diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki			
Criterios	Enfermedad de Kawasaki	Paciente	
Fiebre+	Al menos 5 días	7 días	
Cambios en cavidad oral y labios+	Eritema y agrietamiento de labios, lengua aframbuesada, eritema de mucosa oral y faríngea	No	
Conjuntivitis+	Inyección conjuntival bilateral no exudativa	No	
Exantema+	Maculopapular, eritrodermia difusa o eritema multiforme	Eritema urticariforme confluyente	
Manos y pies+	Edema y eritema en manos y pies o descamación periungueal	Edema de manos y pies	
Clínicos	Adenopatías+	Adenopatías cervicales (> 1.5 cm de diámetro), usualmente unilateral	No
	Aparato gastrointestinal	Diarrea, vómito, dolor abdominal, ictericia, hidrops vesicular	Dolor abdominal, diarrea
	Sistema músculo esquelético	Artritis, artralgia	No
	Sistema nervioso central	Irritabilidad, parálisis facial	Irritabilidad
	Eritema en el sitio de inoculación de la vacuna BCG/eritema de la zona del pañal	Eritema e induración	BCGítis
	Sistema circulatorio*	Hipotensión	Presente
	Biometría hemática	Leucocitosis, neutrofilia, trombocitopenia, trombocitosis, hemoglobina < 10 g/dL	Leucocitosis (18 070), neutrofilia (70 %) anemia (9.2 g/dL), trombocitopenia (65 000/mm ³)
De laboratorio	PCR	> 3 mg/dL	14.62 mg/dL
	VSG	> 40 mm/hora	—
	Sodio	Hiponatremia, < 135 mmol/L	135.5 mmol/L
	Albúmina	< 3 g/dL	2.9 g/dL
	Enzimas hepáticas	Elevación de alanina aminotransferasa	Alanina aminotransferasa 65 UI/L (normal 0-41 UI/L)
	Examen general de orina	Piuria estéril (> 10 leucocitos por campo)	Leucocitos 16-18 por campo
	Examen citoquímico de líquido cefalorraquídeo	Pleocitosis	44 células/mm ³
Imagen	Radiografía de tórax	Infiltrado intersticial o peribronquial, nódulos pulmonares	Infiltrado intersticial bilateral
	Ecocardiograma	Puntuación Z de la DA izquierda o CD \geq 2.5. Se observa aneurisma de la arteria coronaria o tres o más otras características sugestivas, incluyendo disminución de la función ventricular izquierda, regurgitación mitral, derrame pericárdico	Ecocardiograma 1: dilatación de arteria CD (índice Z +3.87) y del origen de la coronaria DA (índice Z +3.47). Ecocardiograma 2: origen de la arteria CD (índice Z +16), origen de la coronaria DA (índice Z +9).

+Criterios clínicos en la enfermedad de presentación clásica.
*El síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki se diagnostica con hipotensión en el contexto de la enfermedad de Kawasaki.
CD = coronaria derecha, DA = descendente anterior.

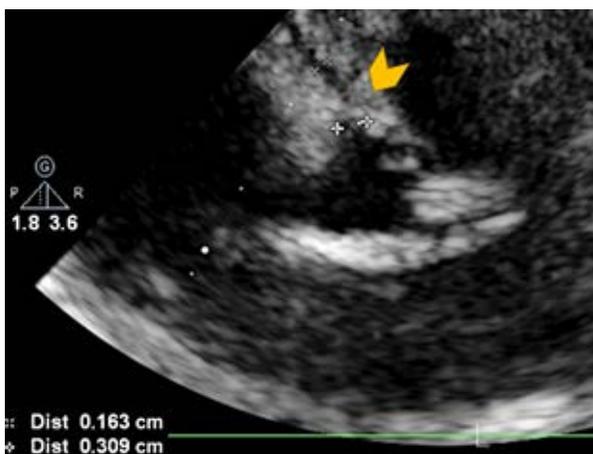


Figura 2. En el ecocardiograma se observa dilatación de la arteria coronaria derecha y del origen de la arteria descendente anterior (punta de flecha).

prana y específica, observada hasta en 30 a 50 % de los casos de EK en Japón y de 24.3 % en México.^{6,7}

La EK incompleta es más frecuente en menores de seis meses, en quienes la fiebre y la irritabilidad suelen ser las únicas manifestaciones. El riesgo de aneurisma coronario se eleva hasta 43.6 % en comparación con 19.5 % en los infantes mayores de seis meses.⁸ Por su parte, la EK atípica abarca manifestaciones no incluidas en los criterios diagnósticos: edad menor de un año o adolescentes, fiebre ≥ 9 días, falla renal o hepática, dolor abdominal, hidrops vesicular, hepatitis, colangitis, pancreatitis, meningitis aséptica, uveítis, hipoacusia, artritis, uretritis, derrame pleural, parálisis de nervios faciales, eritema en la zona del pañal o sitio de aplicación de la BCG, este último tiene una fuerte asociación con el diagnóstico.⁹

En 2009, Kanegaye *et al.* describieron el SCEK: 7 % de los individuos con EK desarrollaron hipotensión arterial sistólica para la edad, disminución sostenida de la presión arterial sistólica desde el inicio

≥ 20 % o signos clínicos de hipoperfusión.⁴ Gámez-González *et al.* realizaron la descripción de los casos y series publicadas hasta 2017; en total registraron 103 pacientes con edad media al diagnóstico de 62.6 meses, EK incompleta (32 %), manifestaciones atípicas (45.6 %), síntomas gastrointestinales (74.6 %), anomalías en arterias coronarias (72.8 %), con una relación estadísticamente significativa del sexo masculino, resistencia a la inmunoglobulina intravenosa (49 %), uso de inotrópicos, insuficiencia cardíaca, dolor abdominal y manifestaciones neurológicas; respecto a los hallazgos de laboratorio registraron hipoalbuminemia, hiponatremia e insuficiencia hepática. La presencia de aneurismas gigantes se reportó en 4.8 % y la mortalidad, en 6.8 %.¹⁰ El cuadro 2 describe los casos de SCEK en menores de 12 meses, 53 % varones, 46.6 % EK incompletos, anomalías de las arterias coronarias 72.7 % (8/11), leucocitosis, anemia, trombocitopenia, velocidad de sedimentación globular y PCR elevadas e hipoalbuminemia

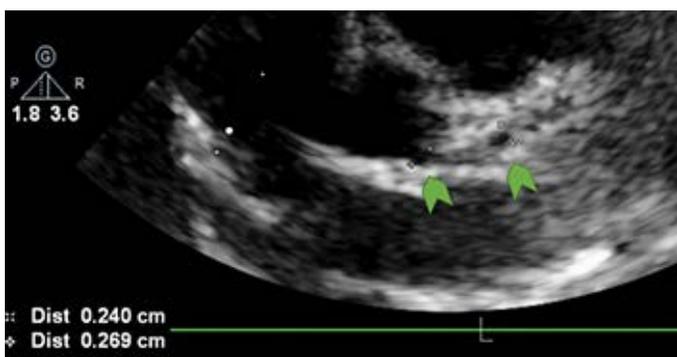


Figura 3. Ecocardiograma de control que evidencia dilatación aneurismática del origen de la arteria coronaria derecha (índice Z +16) y origen de la arteria coronaria descendente anterior (índice Z +9)



Figura 4. Angiotomografía de corazón y de grandes vasos: aneurismas fusiformes en arterias coronaria derecha y descendente anterior en sus segmentos proximales.

como los hallazgos constantes. También se registraron síntomas neurológicos y gastrointestinales; como manifestaciones iniciales, aneurismas gigantes (> 8 mm), síndrome de activación macrofágica, así como una defunción.^{3,11,12,13,14,15,16,17,18,19} Los primeros dos casos se registraron antes de que se definiera el SCEK, si bien se cumplieron los criterios diagnósticos.

En la fisiopatología se ha propuesto la participación de superantígenos, la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias combinada con intensa inflamación, que se traduce en mayor fuga vascular y disfunción miocárdica, así como falla orgánica múltiple.

Conclusión

La enfermedad de Kawasaki en la actualidad tiene un amplio abanico de presentaciones clínicas, desde las formas completas hasta condiciones graves como SCEK, con elevado riesgo de lesiones coronarias, falla multiorgánica y muerte súbita, por lo que la identificación de factores de riesgo constituye un reto diagnóstico para el clínico, para estar en posibilidad de ofrecer un tratamiento oportuno. El caso que presentamos reúne factores de riesgo y criterios de EK incompleta, atípica y SCEK, con desarrollo de aneurismas coronarios gigantes.

Referencias

1. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Seven-year national survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13(8):704-708. DOI: 10.1097/00006454-199408000-00005
2. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(17):e927-e999. DOI: 10.1161/cir.0000000000000484
3. Gámez-González LB, Murata C, Muñoz-Ramírez M, Yamazaki-Nakashimada M. Clinical manifestations associated with Kawasaki disease shock syndrome in Mexican children. *Eur J Pediatr.* 2013;172(3):337-342. DOI: 10.1007/s00431-012-1879-1
4. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet, AH, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics.* 2009;123(5):e783-e789. DOI: 10.1542/peds.2008-1871
5. Grignani R, Quek SC. Kawasaki disease in 2019—past controversies, present insights and future directions. *Pediatr Med.* 2019;2:10. DOI: 10.21037/pm.2019.03.03
6. Gámez-González LB, Hamada H, Llamas-Guillen BA, Ruiz-Fernández, M, Yamazaki-Nakashimada M. BCG and Kawasaki disease in Mexico and Japan. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(5):1091-1093. DOI: 10.1080/21645515.2016.1267083
7. Garrido-García LM, Castillo-Moguel A, Vázquez-Rivera M, Cravioto P, Fernando G. Reaction of the BCG scar in the acute phase of Kawasaki disease in Mexican children. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(10):e237-e241. DOI: 10.1097/inf.0000000000001633
8. Salgado AP, Ashouri N, Berry EK, Sun X, Jain S, Burns JC, et al. High risk of coronary artery aneurysms in infants younger than 6 months of age with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2017;185:112-116.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.03.025

Cuadro 2. Principales hallazgos de los casos publicados de síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki menores de 12 meses

Autor	Edad (meses)	Sexo	Criterios EK	Hallazgos clínicos relevantes	Alteraciones cardíacas	Tratamiento	Resistencia a IgIV	Estudios de laboratorio relevantes
Gamillscheg <i>et al.</i> ¹¹	7	M	Incompleto b, d	Convulsiones, irritabilidad, pulsos periféricos disminuidos, hepatomegalia, hipotensión arterial y falla respiratoria, edema cerebral y SFOM	FEVI 30 % Trombo en Cx. Biopsia: pericarditis fibrinoide, panvasculitis y perivasculitis en CI	LIV, IgIV, CS, aminas	No	Hemoglobina 9.5 g/dL, leucocitos 38 000/mm ³ (PMN 68 %), PCR 14.4 mg/dL, sodio 120 mmol/L, BT 21.5 mg/dL, AST 131 U/L, CPK 920 U/L, DHL 2780 U/L,
Johnson <i>et al.</i> ¹²	3	M	Incompleto b, e	Vómito, tensión arterial 50/30 mm Hg, Lic 4 s, gangrena de extremidades,	Aneurisma CD 5 mm y CI 5.5 mm, aneurismas ilíacos y axilar con trombo intraluminal	LIV, IgIV, aminas epoprostenol, enoxaparina, abcximab, alteplase		Leucocitos 28,000/mm ³ (PMN 66 %), VSG 17 mm Hg, PCR 1.9 mg/dL,
Kanegaye <i>et al.</i> ⁴	1.6	F	ND	T/A 74/33 mm Hg SCEK, AAC (62 %)	Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo (83 %)	LIV, IgIV	64 %	TTPa 46 s, dímero D 1:2, plaquetas 63 000/mm ³ , fibrinógeno 134 mg/dL Dímero D positivo
Watanabe <i>et al.</i> ¹³	6	M	Completo a, b, c, d,	Hiporexia, tos, disfonía, somnolencia, Lic retardado, tensión arterial 87/40 mm Hg, SpO ₂ 80 %	ND	LIV, IgIV	No	Hemoglobina 10.6 g/dL, leucocitos 30 400/mm ³ , plaquetas 445 000/mm ³ , PCR 11.8 mg/dL
Thabet <i>et al.</i> ¹⁴	5	F	Incompleto a, b, d	Hiporexia, hipoactividad, Tensión arterial 70/35 mm Hg, Lic 5 s, BCGfitts	Día 16: Aneurismas gigantes CD, y DA	LIV, IgIV, CS, aminas, enoxaparina, pulso de CS e infliximab	Sí	Hemoglobina 9.5 g/dL, leucocitos 21 800/mm ³ (PMN 87 %), plaquetas 151 000/mm ³ , VSG 42 mm Hg, PCR 18.4 mg/dL, TTPa 63s, dímero D 3930 µg/L, AST 77 U/L, ALT 54 U/L, BT 1.24 mg/dL, BD 1.06 mg/dL, albúmina 2.6 g/dL
Gatterre <i>et al.</i> ¹⁵	6	M	Completo ND	11 pacientes con irritabilidad (72 %), SFOM (73 %), síntomas gastrointestinales (82 %)	FEVI 35 % sin AAC	LIV, ND	Sí	PMN 18 500/mm ³ , plaquetas 449 000/mm ³
	7	F	Incompleto ND		FEVI 37 % Con AAC	LIV, ND	Sí	Leucocitos 12 000/mm ³

Continúa en la siguiente página...

... Viene de la página anterior

3	F	Completo ND	Diarrea	Aneurismas CD 6 mm, CI 8 mm.	LIV, aminas	No	Leucocitos 13 400/mm ³ , sodio 132 mmol/L, AST 45 U/L, albúmina 3.2 g/dL
4	M	Incompleto ND	Meningitis aséptica, vómito y diarrea.	CD 7 mm, CI 8 mm	IgIV no apli- cada	—	Hemoglobina 9.9 g/dL, leucocitos 30 800/mm ³ , TP 43 s, TTPa 47 s, sodio 134 mmol/L, albúmina 2 g/dL, BT 4.9 mg/dL, BD 2.9 mg/dL
10	M	Completo ND	—	CD 11 mm, CI 9 mm	LIV, aminas	Sí	Leucocitos 18 200/mm ³ , plaquetas 592 000/mm ³ , sodio 129 mmol/L, ALT 61 U/L, albúmina 2 g/dL,
1.2	F	Incompleto b, d, e	Convulsión, insuficiencia respiratoria, BCGítis, descamación perianal	9 pacientes con SCEK, hombres (33 %), EK incompleto (22 %), AAC (77.8 %), BCGítis (55.5 %).			
4.8	M	Completo a, b, d, e	Sangrado gastrointestinal BCGítis, descamación perianal				
10.8	F	Completo a, b, d, e	Gastroenterocolitis, sepsis, hipotensión				
10	F	Completo a, b, c, d, e	Somnolencia, tensión arterial 68/34 mm Hg, Lic 3 s, BCGítis, desca- mación perianal	Derriame pericár- dico leve; CD con Z +2.98	LIV, IgIV, CS	No	Hemoglobina 9.4 g/dL, leucocitos 12 600/mm ³ , VSG 54 mm Hg, PCR 2.41 mg/dL, albúmina 2.5 g/dL, piuria estéril
2	F	Incompleto e	Sepsis, fiebre de origen desconocido	21 pacientes con SCEK, hombres (52.3 %), EK incompleto (23.8 %), LIV, CS e IGIV (100 %), BNP > 400 pg/mL (52 %), SAM (9.5 %)			
5	M	Completo a, b, d, e	Tensión arterial 65/35 mm Hg, Lic retardado, hepatoesplenomegalia, SAM	CD 2.3 mm, CI 2.8 mm	LIV, IgIV, CS, aminas, warfarina, protocolo HLH-04	Sí	Hemoglobina 6.7 g/dL, leucocitos 54 230/mm ³ , PCR 6.9 mg/dL, albúmina 2.6 g/dL, plaquetas 67 000/mm ³ , ferritina 283.1 ng/mL, fibrinógeno 167 mg/dL, triglicé- ridos 163.6 mg/dL, actividad NK baja, CD25 soluble 19 765 pg/mL.
Lin <i>et al.</i> ¹⁹							

EK = enfermedad de Kawasaki, PMN = polimorfonucleares, LIV = líquidos intravenosos, IgIV = inmunoglobulina intravenosa, CS = corticosteroides, BT = bilirrubina directa, BNP = péptido natriurético atrial, SAM = síndrome de activación macrofágica, SFCM = síndrome de falla orgánica múltiple, Lic = llenado capilar, CD = coronaria derecha, CI = coronaria izquierda, Cx = coronaria circunfleja, TTPa = tiempo parcial de tromboplastina, AAC = anomalías de arterias coronarias, PCR = proteína C reactiva, ND = no disponible.
Criterios de enfermedad de Kawasaki: a) Inyección conjuntival bilateral no exudativa. b) Lesiones orofaríngeas con eritema oral o fisura de labios o lengua aframbuesada. c) Adenopatía cervical de 1.5 cm de diámetro unilateral. d) Exantema polimorfo. e) Edema o eritema de manos y pies.

9. Cimaz R, Sundel R. Atypical and incomplete Kawasaki disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(5):689-697. DOI: 10.1016/j.berh.2009.08.010
10. Gámez-González LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, Varela-Ortiz J, Muñoz-Ramírez M, Garrido-García M, et al. Kawasaki disease shock syndrome; a unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2018;60(9):781-790. DOI: 10.1111/ped.13614
11. Gamillscheg A, Zobel G, Karpf EF, Dacar D, Beitzke A, Stein JI, et al. Atypical presentation of Kawasaki disease in an infant. *Pediatr Cardiol.* 1993;14(4):223-226. DOI: 10.1007/bf00795375
12. Johnson PN, Kuhn RJ. Combination thrombolytic and anti-platelet therapies in an infant with incomplete Kawasaki disease and coronary aneurysms. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2008;13(4):242-250. DOI: 10.5863/1551-6776-13.4.242
13. Watanabe T. Shock following administration of contrast medium in a patient with Kawasaki disease. *Pediatr Radiol.* 2010;40(7):1304-1305. DOI: 10.1007/s00247-010-1574-1
14. Thabet F, Bafaqih H, Al-Mohaimeed S, Al-Hilali M, Al-Sewairi W, Chehab M. Shock: an unusual presentation of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2011;170(7):941-943. DOI: 10.1007/s00431-011-1426-5
15. Gatterre P, Oualha M, Dupic L, Iserin F, Bodemer C, Lesage F, et al. Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* 2012;38(5):872-878. DOI: 10.1007/s00134-012-2473-8
16. Chen PS, Chi H, Huang FY, Peng CC, Chen MR, Chiu NC. Clinical manifestations of Kawasaki disease shock syndrome: a case-control study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(1):43-50. DOI: 10.1016/j.jmii.2013.06.005
17. Del Monte MEA, González LRH, García DM, Yamazaki NM, Huerta LJG. Síndrome de choque tóxico por enfermedad de Kawasaki: reporte de un caso en paciente de 10 meses de edad. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2016;25(1):30-33. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2016/al161e.pdf>
18. Ma L, Zhang YY, Yu HG. Clinical manifestations of kawasaki disease shock syndrome. *Clin Pediatr (Phila).* 2017;57(4):428-435. DOI: 10.1177/0009922817729483
19. Lin Y, Shi L, Deng Y, Liu Y, Zhang H. Kawasaki disease shock syndrome complicated with macrophage activation syndrome in a 5-month old boy. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(4):e14203. DOI: 10.1097/md.00000000000014203

Hemophagocytic syndrome associated with Hodgkin lymphoma and Epstein-Barr virus infection. A case report

Síndrome hemofagocítico asociado a linfoma de Hodgkin e infección por virus Epstein-Barr. Reporte de caso

Maura Noyola-García,¹ Ricardo Daniel González-Ríos,¹ Arturo Olascoaga-Lugo,¹
Marco Antonio Rodríguez-Flrido,² Brenda Lorena Rubio-Anguiano¹

Abstract

Background: Hodgkin lymphoma is a malignant neoplasm of B lymphoid cells whose histologic characteristic is the presence of Reed-Sternberg cells in an inflammatory environment.

Case report: A 37-year-old woman with a history of up to 40°C fever for four months, progressive and bilateral decrease in hearing acuity, weight loss of up to 6 kg, cervical lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, and pancytopenia. Auditory sensory neuropathy was confirmed. The patient developed hemophagocytic syndrome, therefore, infectious and autoimmune etiologies were ruled out. The CT scan revealed hepatosplenomegaly with thoracic and abdominal cervical nodes, with loss of fatty hilum. The laboratory tests showed evidence that suggested the reactivation of the Epstein-Barr virus. Through a submandibular node biopsy, the diagnostic conclusion was that lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma was present.

Conclusion: This is the first report in Latin American literature about a patient with hemophagocytic syndrome that is secondary to classic Hodgkin lymphoma and associated with Epstein-Barr infection.

Key words: Lymphocyte-rich Hodgkin lymphoma; Epstein-Barr virus; Hemophagocytic syndrome

Este artículo debe citarse como: Noyola-García M, González-Ríos RD, Olascoaga-Lugo A, Rodríguez-Flrido MA, Rubio-Anguiano BL. Síndrome hemofagocítico asociado a linfoma de Hodgkin e infección por virus Epstein-Barr. Reporte de caso. Rev Alerg Mex. 2020;67(2):183-188

ORCID

Maura Noyola-García, 0000-0002-4457-6621; Ricardo Daniel González-Ríos, 0000-0002-7148-6015;
Arturo Olascoaga-Lugo, 0000-0002-6557-7180; Marco Antonio Rodríguez-Flrido, 0000-0003-4659-6324;
Brenda Lorena Rubio-Anguiano, 0000-0001-8278-2517

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

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

Recibido: 2020-06-06

Aceptado: 2020-07-08

DOI: 10.29262/ram.v67i2.765

Correspondencia: Maura Noyola-García.
mnoyola.g@gmail.com



Resumen

Antecedentes: El linfoma de Hodgkin es una neoplasia maligna de células linfoides tipo B cuya característica histológica es la presencia de células de Reed-Sternberg en un medio inflamatorio.

Caso clínico: Mujer de 37 años, con fiebre de hasta 40 °C desde cuatro meses atrás, disminución bilateral y progresiva de la agudeza auditiva, pérdida ponderal de 6 kg, linfadenopatía cervical, hepatoesplenomegalia y pancitopenia. Se corroboró neuropatía sensorial auditiva. La paciente desarrolló síndrome hemofagocítico, por lo que se descartaron procesos infecciosos o autoinmunes. La tomografía reveló hepatoesplenomegalia, ganglios cervicales torácicos y abdominales con pérdida del hilio graso; en los estudios de laboratorio se evidenciaron datos sugerentes de reactivación del virus de Epstein-Barr. Mediante biopsia de ganglio submandibular se concluyó que se trataba de linfoma de Hodgkin tipo clásico rico en linfocitos.

Conclusión: La paciente descrita con síndrome hemofagocítico secundario a linfoma de Hodgkin clásico asociado a infección por Epstein-Barr constituye el primero caso reportado en la literatura latinoamericana.

Palabras clave: Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos; Virus Epstein-Barr; Síndrome hemofagocítico

Antecedentes

El síndrome hemofagocítico, también llamado linfohistiocitosis, es una condición patológica inmunitaria potencialmente mortal. Fue descrita por primera vez en 1939 por Scott y Robb-Smith. Esta enfermedad puede desarrollarse de forma primaria (hereditaria) o secundaria (adquirida) a procesos infecciosos predominantemente virales, enfermedades autoinmunes, y neoplasias, entre otras.^{1,2} Describimos un caso atípico de síndrome hemofagocítico secundario a linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos asociado a reactivación de infección por virus de Epstein-Barr.

Caso clínico

Mujer de 37 años sin antecedentes de enfermedades crónicas o exposición a mielotóxicos. Ingresó al hospital por fiebre intermitente de cuatro meses de evolución, con picos de 40 °C, disminución progresiva de la agudeza auditiva de forma bilateral y pérdida de peso no intencionada de 6 kg; fue tratada con diversos esquemas antimicrobianos por cuadro de infección de vías respiratorias superiores, con mejoría temporal de la sintomatología.

Ante la fiebre persistente fue hospitalizada para protocolo diagnóstico. A la exploración se identificó palidez mucotegumentaria, adenopatías cervicales y submandibulares de aproximadamente 2 cm, duras, adheridas a planos profundos, no dolorosas, con

prueba de Weber central y Rinne positivo bilateral. Los hallazgos en la audiometría fueron compatibles con neuropatía sensorial y la resonancia magnética cerebral descartó lesión estructural.

Los resultados de los exámenes de laboratorio fueron los siguientes: leucocitos 2.31 células/mm³, hemoglobina 7.8 g/dL, hematócrito 23.1 %, plaquetas 44 000 células/mm³, neutrófilos 2.14 células/mm³, creatinina 1.56 mg/dL, triglicéridos 295 mg/dL, albúmina 1.7 g/dL, bilirrubina total 10.25 mg/dL, bilirrubina directa 7.40 mg/dL, aspartato aminotransferasa 27 UI/L, alanino aminotransferasa 17 UI/L, deshidrogenasa láctica 264 UI/L, gamma-glutamilo transferasa 558 UI/L, fosfatasa alcalina 745 UI/L, fibrinógeno 429 mg/dL, dímero D 6.17 ng/mL, ferritina 13633 ng/mL, IgG 1110 mg/dL, IgM 42.1 mg/dL, IgA 294 mg/dL, IgE 626 UI/mL. Se descartó inmunodeficiencia común variable. El perfil Torch indicó anticuerpos IgG del virus de Epstein-Barr contra el antígeno de cápside viral, positivos contra el antígeno nuclear, con IgM del virus de Epstein-Barr negativo. Microglobulina β₂ 3.36 mg/L, patrón de ANA AC-7 1:320, anti-ADN de doble cadena y anti-SM negativos. La carga viral para virus de Epstein-Barr fue de 26 980 copias/mL.

Mediante aspirado de médula ósea se observó serie eritroide sin alteraciones, serie linfocítica con 3 % de células plasmáticas de aspecto reactivo, serie

mieloide con predominio de metamielocitos, megabandas, algunas vacuolas, sin hemofagocitos. Por tomografía toracoabdominal se identificaron múltiples adenopatías supra e infra diafragmáticas y hepatoesplenomegalia (figura 1).

La biopsia de ganglio submandibular mostró lesión neoplásica, maligna, linfoide, con necrosis aleatoria en parches. Las células neoplásicas eran escasas y se caracterizaron por células de Reed-Sternberg y de Hodgkin; el resto de la celularidad fue extensa y reactiva compuesta por abundantes células plasmáticas y linfocitos maduros. La inmunohistoquímica mostró positividad para CD30 y CD15 en el aparato de Golgi de las células neoplásicas, CD3 positivo en linfocitos reactivos, CD138 positivo en células plasmáticas reactivas y Ki67 con índice de proliferación celular de 20 %. Las tinciones de Giemsa, Grocott, Ziehl-Neelsen y la PCR para micobacterias fueron negativas (figuras 2 y 3).

Se descartó inmunodeficiencia primaria, enfermedades autoinmunes e infecciosas como tuberculosis y hongos. Se concluyó que se trataba de linfoma de Hodgkin clásico, variedad rica en linfocitos asociada a reactivación del virus de Epstein-Barr. Se inició tratamiento con inmunoglobulina y quimioterapia de rescate por alta carga tumoral, con respuesta poco favorable. La paciente presentó colestasis y datos de choque séptico asociado a neumonía nosocomial; falleció cuatro semanas después del ingreso hospitalario.



Figura 1. Tomografía axial computarizada toracoabdominal: aumento del tamaño del hígado, principalmente del lóbulo izquierdo; bazo con eje de 14 cm, hipodensidades mal delimitadas de entre 5 y 15 mm, múltiples crecimientos ganglionares en las cadenas paratraqueales inferiores bilaterales, precavales, paraaórticas y mesentéricas, con pérdida de la morfología del hilio graso.

Discusión

El síndrome hemofagocítico se caracteriza por supervivencia inadecuada de los histiocitos asociada a una función citotóxica defectuosa de los linfocitos T y las células *natural killer*. La activación inadecuada de los macrófagos y linfocitos produce una retroali-

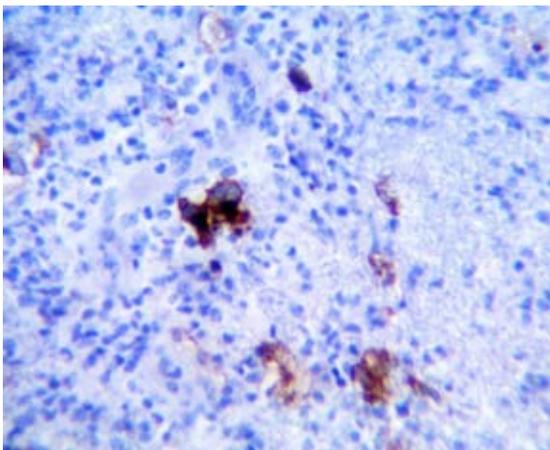


Figura 2. CD30 positivo membranar y en aparato de Golgi de células neoplásicas. Inmunohistoquímica 40×.

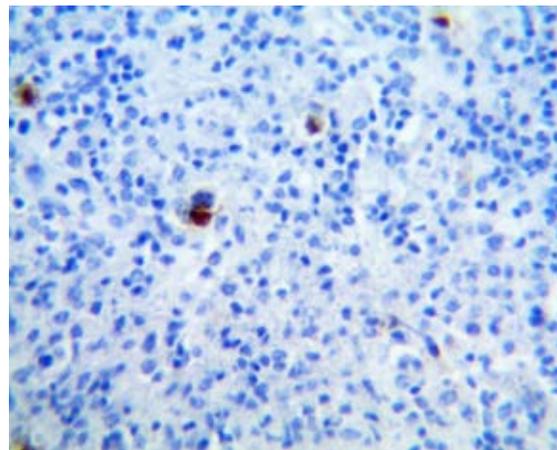


Figura 3. CD15 positivo en aparato de Golgi de células neoplásicas. Inmunohistoquímica 40×.

mentación positiva inapropiada que conduce al desarrollo de un estado hiperinflamatorio denominado “tormenta de citocinas”, relacionada con la aparición de los principales hallazgos clínicos y bioquímicos de esta enfermedad, que contribuye al daño tisular y falla orgánica progresiva.³

El diagnóstico se establece según las pautas establecidas por la Sociedad de Histiocitos y actualizadas en 2004, de las cuales la paciente presentó cinco criterios (cuadro 1). Los signos clínicos cardinales de esta enfermedad son fiebre alta persistente, hepatoesplenomegalia y otros datos bioquímicos como citopenias, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y ferritina elevada, la cual por arriba de 10 000 µg/L ha demostrado 90 % de sensibilidad y 96 % de especificidad para síndrome hemofagocítico. La hemofagocitosis no es un criterio obligatorio y puede o no estar presente.^{2,3}

En 2015, Fardet *et al.* desarrollaron el H Score en un análisis retrospectivo de pacientes con diagnóstico histológico de síndrome hemofagocítico debido a la dificultad para emplear marcadores, como la actividad de las células *natural killer* y del receptor soluble de la interleucina 2, así como la necesidad de un diagnóstico rápido, tomando en consideración nueve variables: tres clínicas, cinco biológicas y una

histológica. Encontraron que con una puntuación < 9 había una probabilidad < 1 % de cursar con síndrome hemofagocítico, mientras que > 250 puntos indican una probabilidad de 99 % de cursar con la enfermedad.⁴ En este caso se calculó un H Score de 215 puntos (probabilidad de 93 a 96 % para síndrome hemofagocítico).

La hipoacusia neurosensorial es una manifestación atípica del síndrome hemofagocítico, principalmente cuando la causa es genética; sin embargo, también se ha descrito en la forma secundaria asociada a virus de Epstein-Barr y a su vez como una rara manifestación de infección por este virus; el mecanismo fisiopatológico que la produce aún no se conoce con certeza.⁵

Los pacientes con cáncer son propensos a desarrollar síndrome hemofagocítico, principalmente quienes padecen neoplasias hematológicas, especialmente linfomas.² En el caso descrito, el estudio histopatológico fue clave en el diagnóstico, al evidenciar datos compatibles con linfoma de Hodgkin, neoplasia de células linfoides tipo B. Esta enfermedad tiene distribución bimodal, con un pico de incidencia entre los 20 y 30 años de edad y otro alrededor de los 55 años. En México, esta enfermedad representa cerca de 1.3 % de la carga de cáncer, de

Cuadro 1. Criterios diagnósticos para síndrome hemofagocítico¹

De acuerdo con el ensayo HLH-2004	Datos de la paciente
1. Diagnóstico molecular consistente con síndrome hemofagocítico: mutación de PRF1, UNC13D, STXBP1, RAB27A, STX11, SH2D1A o XIAP	—
2. Criterios clínicos y de laboratorio (deben cumplirse al menos cinco)	
Fiebre ≥ 38.5 °C	Sí
Esplenomegalia	Sí
Citopenias (al menos dos líneas celulares)	
• Hemoglobina < 9 g/L (en niños < 4 semanas: hemoglobina < 100 g/L)	Hemoglobina 7.8 g/dL
• Plaquetas < 100 000/µL	Plaquetas 44 000 células/mm ³
• Neutrófilos < 1000/µL	
Hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia	
• Triglicéridos en ayuno > 265 mg/dL	Triglicéridos 295 mg/dL,
• Fibrinógeno < 150 mg/dL	
Hemofagocitosis en médula ósea, ganglios o bazo	—
Ferritina > 500 ng/mL	13 633 ng/mL
CD25 soluble > 2400 UI/mL	—

acuerdo con el reporte Globocan 2018, y la variedad clásica rica en linfocitos es un subtipo raro que representa 5 % de los casos reportados.⁶ Se presenta generalmente en > 40 años, con predominio en el sexo masculino, y suele manifestarse clínicamente con adenopatías periféricas, aunque en 15 % se puede observar masas mediastinales y asociación con infección por el virus de Epstein-Barr hasta en 50 % de los casos. A nivel histopatológico, la principal característica es la presencia de células de Reed Sternberg rodeadas de abundantes linfocitos T reactivos, además de células plasmáticas o eosinófilos; en la inmunohistoquímica hay positividad para CD30 y CD15.^{6,7}

Como hallazgo adicional, en el caso descrito se evidenció una carga viral elevada para virus de Epstein-Barr. A pesar IgM sérica negativa que sugiere infección por este agente, hallazgos similares se han encontrado en relación con infección crónica activa por virus de Epstein-Bar, generalmente linfomas T y NK; recientemente se ha reportado asociación con linfomas tipo B.⁸

En un estudio retrospectivo de 34 pacientes con linfoma Hodgkin que desarrollaron síndrome hemofagocítico se detectó una fuerte asociación con virus

de Epstein-Barr (94 %). Se piensa que la proteína latente de la membrana 1 (LMP-1) podría inducir la producción excesiva de factor de necrosis tumoral alfa por las células infectadas, lo cual lleva al proceso hemofagocítico.⁹

El tratamiento precoz con etopósido tiene impacto en la supervivencia: en una cohorte de 20 pacientes con linfocitosis hemofagocítica asociada a virus de Epstein-Barr se encontró una supervivencia de 13.2 *versus* 9.4 % en el grupo tardío. El pronóstico actualmente es sombrío, ya que en el Registro Internacional de Linfocitosis Hemofagocítica se reporta que 21 % sobrevive cinco años, con supervivencia mayor en los pacientes tratados con trasplante de células hematopoyéticas en comparación con quienes recibieron quimioterapia estándar.¹⁰

El caso descrito es el primero informado en la literatura latinoamericana acerca de síndrome hemofagocítico secundario a linfoma de Hodgkin clásico asociado a infección por Epstein-Barr.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Ramos-Casals M, Brito-Perón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383(9927):1503-1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
2. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014;5:69-86. DOI: 10.2147/JBM.S46255
3. Brisse E, Outers CH, Matthys P. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: differences and similarities. *Br J Haematol*. 2016;174(2):203-217. DOI: 10.1111/bjh.14147
4. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the H Score, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613-2620. DOI: 10.1002/art.38690
5. Arslan F, Karagöz E, Beköz HS, Ceylan B, Mert A. Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis presenting with acute sensorineural hearing loss: a case report and review of the literature. *Infez Med*. 2017;25(3):277-280. Disponible en: https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_25_3_2017_13.pdf
6. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M, Báez-Islas PE, Bates-Martín RA, et al. Linfoma de Hodgkin. *Rev Hematol Mex*. 2019;20(2):124-130. DOI: 10.24245/rhematol.v20i2.3101
7. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet*. 2012;380(9844):836-847. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60035-X
8. Cohen JI, Jaffe ES, Dale JK, Pittaluga S, Heslop HE, Rooney CM, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood*. 2011;117(22):5835-5849. DOI: 10.1182/blood-2010-11-316745

9. Ménard F, Besson C, Rincé P, Lambotte O, Lazure T, Canioni D, et al. Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a disorder strongly correlated with Epstein-Barr virus. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):531-534. DOI: 10.1086/590152.
10. Arico M, Janka G, Fischer A, Henter I, Blanche S, Elinder G, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia.* 1996;10(2):197-203.

Drug provocation tests to identify analgesic alternatives for an infant with Stevens-Johnson syndrome caused by ibuprofen-acetaminophen

Provocación farmacológica para identificar alternativas analgésicas en infante con síndrome de Stevens-Johnson por ibuprofeno-acetaminofén

Steven Abreu,¹ Iris Yansa Castelblanco-Arango,¹ Paola Andrea Gómez-Pineda,¹ Ricardo Cardona¹

Abstract

Background: The Stevens-Johnson syndrome is a serious skin reaction to drugs, and it is potentially life-threatening. Its handling involves the strict restriction of the drug involved, as well as of the drugs that are similar or structurally related.

Case report: A two-year and eight-month old girl with Stevens-Johnson syndrome that was caused by acetaminophen and ibuprofen. Due to the total restriction of non-steroidal anti-inflammatory drugs, and with the purpose of establishing antipyretic alternatives, an oral provocation test was carried out with the usual dose of oral nimesulide, which was negative for both immediate and late reactions. In order to offer a parenteral alternative, a provocation test was carried out with intravenous dipyrone, with in-hospital monitoring for 48 hours in an administration protocol of 10, 30 and 60 %; one dose per hour, for a total of 400 mg. The provocation test was negative for both immediate and late reactions. Oral nimesulide or parenteral dipyrone were prescribed upon requiring analgesic, anti-inflammatory, or antipyretic medication.

Conclusion: At a pediatric age, febrile symptoms are common and controlling them is fundamental; such that if an allergy to non-steroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen is identified in an infant, an affectation on the quality of life will be entailed.

Key words: Stevens-Johnson syndrome; Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Provocation test

Este artículo debe citarse como: Abreu S, Castelblanco-Arango IY, Gómez-Pineda PA, Cardona R. Provocación farmacológica para identificar alternativas analgésicas en infante con síndrome de Stevens-Johnson por ibuprofeno-acetaminofén. *Rer Alerg Mex.* 2020;67(2):189-195

ORCID

Abreu S, 0000-0002-2141-4160; Castelblanco-Arango IY, 0000-0002-7231-6528; Gomez-Pineda PA, 0000-0002-9295-0681; Cardona R, 0000-0002-7428-2413

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

Correspondencia: Ricardo Cardona.
gacesiger@gmail.com

Recibido: 2019-11-21
Aceptado: 2020-06-25
DOI: 10.29262/ram.v67i2.712



Resumen

Antecedentes: El síndrome de Stevens-Johnson es una reacción farmacológica cutánea grave, potencialmente mortal. Su manejo incluye estricta restricción del medicamento implicado y de los fármacos estructuralmente relacionados o similares.

Caso clínico: Niña de dos años y ocho meses quien presentó síndrome de Stevens-Johnson desencadenado por acetaminofén e ibuprofeno. Debido a la restricción total de antiinflamatorios no esteroideos y con el fin de establecer alternativas antipiréticas, se realizó provocación oral con dosis usual de nimesulida oral, la cual fue negativa para reacciones inmediatas y tardías. Para ofrecer una alternativa parenteral, se efectuó prueba de provocación con dipirona intravenosa, con vigilancia intrahospitalaria por 48 horas en un protocolo de administración de 10, 30 y 60 %, una dosis cada hora, para un total de 400 mg. La prueba de provocación fue negativa para reacciones inmediatas y tardías. Se indicó nimesulida oral o dipirona oral o parenteral en caso de requerir medicación analgésica, antiinflamatoria o antipirética.

Conclusión: En la infancia, los cuadros febriles son comunes y el control de este síntoma es fundamental, de tal forma que si en un infante se identifica alergia a los antiinflamatorios no esteroideos y al acetaminofén, eso supondrá afectación en la calidad de vida.

Palabras clave: Síndrome de Stevens-Johnson; Antiinflamatorios no esteroideos; Prueba de provocación

Abreviaturas y siglas

AINE, antiinflamatorio no esteroideo

SSJ, síndrome de Stevens-Johnson

Introducción

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), descrito en 1922,¹ es una enfermedad grave acompañada de epidermolisis en menos de 10 % de la superficie corporal total, a menudo asociada a afectación multiorgánica (fiebre, anomalías hematológicas, oftalmológicas y de otros sistemas). Perteneció al espectro más grave de las reacciones adversas a medicamentos mediadas inmunológicamente, entre las que también se encuentran la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la superposición SSJ/NET.² Un factor pronóstico importante de las reacciones severas a medicamentos es la extensión de la epidermolisis, ya sea espontánea o inducida (signo de Nikolsky).³

Su incidencia anual oscila de uno a seis casos entre un millón de personas y es más común en los individuos de raza asiática y negra.^{4,5,6,7} Los anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina), antibióticos (sulfamidas y cotrimoxazol), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), nevirapina y alopurinol son los medicamentos más asociados.^{8,9} También se

han documentado casos por procesos infecciosos (*Mycoplasma pneumoniae*, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus y virus herpes) y procesos de activación inmune persistente, como el lupus eritematoso sistémico.³

El SSJ se considera una hipersensibilidad retardada de tipo IVc de la clasificación de Gell y Coombs que conduce a citotoxicidad de los queratinocitos.¹⁰ La activación de las células *natural killer* y los linfocitos T CD8+ específicos del fármaco, así como la exocitosis de granzima B, perforina y granulisina son clave para la necrólisis epidérmica. También se ha descrito que la apoptosis de los queratinocitos podría ser inducida por una expresión alta de Fas desencadenada por TNF- α e IFN- γ derivado de células T activadas.¹¹ Por otro lado, se ha demostrado una relación entre el alelo HLA-B 1502 y el SSJ inducido por carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína y lamotrigina en población china, así como una fuerte relación entre HLA-B 5801 y alopurinol.¹²

Las manifestaciones iniciales suelen ser fiebre y síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, artralgias, disfagia, prurito y ardor conjuntival. La afectación mucocutánea surge uno a tres días después y se caracteriza por máculas con centros purpúricos que posteriormente dan paso a vesículas y ampollas. El desprendimiento epidérmico se presenta tres a cinco días más tarde.¹³ Los hallazgos histopatológicos corresponden a ampollas subepidérmicas con necrosis generalizada, queratinocitos apoptóticos e infiltrado inflamatorio linfocítico leve.¹²

El enfoque terapéutico se basa en suspender todos los medicamentos sospechosos. Se ha mantenido interés en el uso de la inmunoglobulina intravenosa, sin embargo, el beneficio de esta terapia aún carece de evidencia sólida; la utilidad de los corticosteroides igualmente parece incierta. Los inmunomoduladores, como la ciclosporina, se han asociado a un resultado prometedor; finalmente, la experiencia con los antagonistas del receptor G-CSF y anti-TNF hasta el momento sigue siendo limitada.²

Dado que la mayoría de los casos de SSJ se debe a medicamentos, es indispensable identificar el fármaco culpable.^{13,14} El algoritmo de causalidad de fármacos para la necrólisis epidérmica (ALDEN), define la causalidad del medicamento como muy probable, probable, improbable o muy improbable de inducir SSJ/NET^{15,16} (cuadro 1). Una vez que se identifican los medicamentos sospechosos, se realizan pruebas dirigidas para confirmar el desencadenante. La prueba de parche es la única reexposición medicamentosa que está permitida actualmente, sin embargo, para el SSJ la sensibilidad diagnóstica no supera 25 %. Las pruebas de provocación o pruebas intradérmicas con el fármaco implicado están contraindicadas, por el riesgo de desencadenar nuevamente una reacción.¹²

A continuación se presenta un caso clínico de SSJ con implicación de ibuprofeno y acetaminofén, al cual se le realizó una prueba de provocación con una alternativa antipirética y analgésica.

Caso clínico

Niña de dos años y ocho meses de edad, con antecedente de alergia a la proteína de la leche de vaca y reacción urticarial con el consumo de amoxicilina-clavulanato. Presentó un cuadro clínico de tres días de evolución, caracterizado por síntomas de las vías respiratorias altas, malestar general y fiebre; fue medicada con acetaminofén e ibuprofeno. Al cuarto día

de recibir estos fármacos, la paciente presentó máculas eritematovioláceas en cara y extremidades, que desaparecían a la digitopresión, además de lesiones ampollosas en cara (figura 1) y antebrazos; fue hospitalizada por sospecha de síndrome de Dress *versus* SSJ.

Se registraron los siguientes resultados de los exámenes paraclínicos: hemoglobina 15.2 g/dL, hematócrito 43.9 %, leucocitos 9890 células/mm³, neutrófilos 30.6 %, linfocitos 62.5 %, eosinófilos 0.7 %, plaquetas 177 000 células/mm³, proteína C reactiva 0.18 mg/L, alanina aminotransferasa 662 UI/L, aspartato aminotransferasa 386 UI/L, bilirrubina total 0.48 mg/dL, bilirrubina directa 0.43 mg/dL y fosfatasa alcalina 507 UI/L. La ecografía abdominal mostró hígado con aumento de la ecogenicidad como único hallazgo. Se inició manejo con esteroide sistémico, antihistamínico y acetaminofén para el control de la fiebre y se solicitó valoración por alergología y dermatología.

En el segundo día de hospitalización, las lesiones se tornaron generalizadas (figura 2), algunas palpables y que no desaparecían a la digitopresión, se esfaceló la ampolla de la cara (figura 3) y aparecieron úlceras en la mucosa oral. Por la falta de eosinofilia o linfocitos atípicos, las características dermatológicas y extensión de epidermolisis inferior a 10 %, se determinó cuadro compatible con SSJ con posible componente vasculítico, cuyo potenciales desencadenantes fueron el acetaminofén y el ibuprofeno, con una puntuación ALDEN de 0 y 2, respectivamente. Se indicó suspender el acetaminofén, se continuó el manejo con esteroide sistémico y se solicitaron estudios paraclínicos de control y extensión: alanina aminotransferasa 727 UI/L, aspartato aminotransferasa 409 UI/L, lipasa 383 UI/L, gammaglutamil transpeptidasa 201 UI/L, tiempo de protrombina 13.2 segundos (INR: 1), tiempo parcial de tromboplastina 18 segundos, albúmina 3.2 g/dL, creatinina 0.3 mg/dL, C3 85 mg/dL, C4 103 mg/dL, CPK 30 y radiografía de tórax con infiltrados intersticiales pulmonares. Se descartó infección por hepatitis A, B y C, leptospira, micoplasma y citomegalovirus.

Por persistencia del cuadro clínico, la paciente fue trasladada a la unidad de cuidados especiales y se cambió el manejo a 2 mg/kg de gammaglobulina intravenosa por dos días, además de iniciar protección hepática con N-acetilcisteína. Tras completar el esquema con gammaglobulina se presentó mejoría de

Cuadro 1. Algoritmo de causalidad de fármacos para la necrólisis epidérmica (ALDEN)		
Criterio	Valor	Reglas de aplicación
Retraso desde la toma del medicamento hasta el inicio de la reacción (día índice)	Sugestivo +3	5 a 28 días
	Compatible +2	29 a 56 días
	Probable +1	1 a 4 días
	Improbable -1	Más de 56 días
	Excluido -3	En la fecha índice o antes de tomar el medicamento
		De presentar una reacción previa con el mismo medicamento, solo hacer cambios para: Sugestivo +3: de 1 a 4 días, Probable +1: de 5 a 56 días
Droga presente en el cuerpo el día índice (semivida)	Definido +1	El fármaco continúa el día índice o se ha detenido en un tiempo inferior a cinco semividas. ^A
	Dudoso 0	El fármaco se ha detenido en un tiempo superior a cinco semividas antes del día índice, pero existe insuficiencia renal o hepática, o hay sospecha de interacción medicamentosa ^{A, B}
	Excluyente -3	El fármaco se ha detenido en un tiempo superior a cinco semividas antes del día índice, pero sin insuficiencia renal o hepática, o si hay sospecha de interacción medicamentosa ^{A, B}
Preexposición/reexposición	Positiva para enfermedad y fármaco +4	SSJ/NET después del mismo fármaco
	Positiva para enfermedad o fármaco +2	SSJ/NET después de fármaco similar u otra reacción con mismo fármaco ^C
	Positiva inespecífica +1	Otra reacción con fármaco similar
	Desconocido 0	No se conoce exposición previa
	Negativo -2	Exposición previa sin reacción adversa
Retiro del fármaco	Neutral 0	Fármaco se retira o se desconoce
	Negativa -2	Fármaco continúa y reacción mejora
Tipo de medicamento (notoriedad)	Fuertemente asociado +3	Fármaco con un elevado riesgo relativo de producir la reacción, respecto a los estudios de casos y controles SCAR
	Asociado +2	Fármaco definido, pero con un bajo riesgo relativo de producir la reacción respecto a los estudios de casos y controles SCAR
	Sospechoso +1	Epidemiología ambigua, pero existen casos descritos
	Desconocido 0	No se conoce relación
	No sospechoso -1	No hay evidencia de asociación
Otras causas	Posible -1	Si existe un fármaco con puntuación > 3, se resta 1 punto al resto

Muy improbable < 0; poco probable 0-1; posible 2-3; probable 4-5; muy probable ≥ 6.

^AReducción de la vida media de eliminación en suero o tejidos del medicamento o metabolito activo, teniendo en cuenta la función renal y hepática según la vía de eliminación del fármaco.

^BSe considera interacción sospechada cuando más de cinco medicamentos estaban presentes al mismo tiempo.

^CMedicamento similar: el mismo código ATC (sistema de clasificación de compuestos químicos terapéuticos) hasta el cuarto nivel (subgrupos químicos).

Tomado y traducido de referencia 16.



Figura 1. Lesiones confluentes tipo máculas eritemato-violáceas en cara, que desaparecían a la digitopresión, además de lesión ampollosa.



Figura 2. En el segundo día de hospitalización, las lesiones se tornaron generalizadas, algunas palpables y que no desaparecían a la digitopresión.

la condición clínica, con cierre de lesiones ulceradas de la mucosa oral, lesiones cutáneas con signos de remisión y disminución de las enzimas hepáticas y pancreáticas (aspartato aminotransferasa 103 UI/L, alanina aminotransferasa 318 UI/L, gammaglutamil transpeptidasa 180 UI/L, lipasa 126 UI/L). El reporte de la biopsia de piel indicó toxicodermia sin signos de vasculitis. Después de 10 días de hospitalización, la paciente fue dada de alta, con cuidados de protección e hidratación de la piel y restricción de AINE.

En forma ambulatoria se realizó prueba de parche con ibuprofeno, acetaminofén, naproxeno, dipirona, diclofenaco, ketoprofeno y ácido acetilsalicílico, con resultados negativo. Debido a la restricción total de AINE, el caso se comentó con el equipo de alergología de la IPS Universitaria en Medellín, con el objetivo de establecer alternativas antipiréticas. Inicialmente se consideró retar con acetaminofén, sin embargo, existía riesgo inherente de desencadenar una nueva reacción, por lo que se decidió realizar provocación oral con otros fármacos. Se administró dosis usual de nimesulida oral, con la cual no se presentaron reacciones inmediatas ni tardías. Posteriormente se decidió ofrecer una opción parenteral y se realizó prueba de provocación intravenosa con dipi-

rona; se llevó a cabo vigilancia intrahospitalaria por 48 horas en un protocolo de administración de 10, 30, 60 %, separando cada dosis por una hora, para un total de 400 mg de dipirona. La prueba de pro-



Figura 3. En el segundo día de hospitalización, la ampolla de la cara se esfaceló.

vocación fue negativa para reacciones inmediatas y tardías. La paciente fue dada de alta por el servicio de alergología y se indicó usar nimesulida oral o dipirona oral o parenteral en caso de requerir medicación analgésica, antiinflamatoria o antipirética.

Discusión

Las enfermedades infecciosas de carácter febril son comunes en la edad pediátrica, particularmente en lactantes y preescolares. El control de la temperatura es parte del manejo médico de estas entidades, tanto para disminuir la morbilidad causada por la fiebre, como para prevenir el riesgo latente de convulsión febril.¹⁷ Entre las medidas recomendadas están los fármacos y las medidas físicas, sin embargo, estas últimas tienen eficacia limitada.¹⁸ La contraindicación estricta de los AINE limita el arsenal terapéutico, por lo que se justifica la búsqueda de una alternativa antipirética en un paciente pediátrico con reacción cutánea grave.

La baja rentabilidad de la prueba de parche, además de su baja sensibilidad (inferior a 30 %), no permite asegurar la tolerancia a un AINE alternativo, por lo que es imperativo realizar una prueba de provocación oral, cuando no está contraindicada.¹⁹ En vista de los pocos casos reportados de SSJ por acetaminofén, se pensó en realizar un reto controlado con este medicamento para descartarlo como implicado en la reacción; finalmente no se llevó a cabo ya que implicaba un riesgo innecesario para la paciente. Aunque pudiese existir un riesgo teórico de desencadenar nuevamente la reacción con alternativas farmacológicas, la recurrencia del SSJ es poco común.² Se realizó una búsqueda en PubMed sin filtros de idioma o año de publicación: ((OFC [Title]) OR Challenge [Title]) AND ((SJS [Title]) OR Stevens* [Title]), sin encontrar artículos relacionados con la recurrencia de SSJ posterior a una prueba de provocación con un AINE alternativo. Considerando la fisiopatología del SSJ y dado que se trata de una

reacción específica de antígeno, se decidió realizar una provocación oral con un antipirético estructuralmente diferente.

Se dispone de naproxeno oral para la administración en niños, sin embargo, es estructuralmente similar al ibuprofeno; respecto al meloxicam, no hay estudios de seguridad en menores de 12 años; por su parte, el diclofenaco tiene notoriedad importante en el algoritmo ALDEN.⁹ La nimesulida se considera un inhibidor COX-1 preferencial y aunque no se especifica su uso en pacientes pediátricos, representa una opción viable. Por otro lado, la dipirona es usada en Colombia intrahospitalariamente en los servicios de pediatría.

Posterior a la realización de las pruebas de provocación con nimesulida y dipirona, y sus respectivos resultados negativos, se reforzó la idea de que las reacciones cutáneas graves inducidas por los fármacos se originan por mecanismos fisiopatológicos altamente selectivos de antígeno, lo que permite sugerir la hipótesis de que las pruebas de provocación con alternativas farmacológicas estructuralmente diferentes son seguras en los pacientes con SSJ.

Conclusiones

El caso descrito es el primero publicado en la literatura acerca de una prueba de provocación negativa con nimesulida y dipirona en un paciente con antecedente de SSJ por AINE, en el que estuvieron implicados acetaminofén e ibuprofeno. Este reporte apoya la hipótesis de que las reacciones alérgicas mediadas por células, como sucede con el SSJ, tienen alta selectividad por su antígeno y pobre reactividad cruzada, lo que sugiere que una prueba de provocación con una alternativa farmacológica estructuralmente diferente puede ser útil para definir los medicamentos seguros para los pacientes con SSJ, sin embargo, se requieren estudios adecuados para confirmar esta observación.

Referencias

1. Stevens M, Johnson C. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: Report of two cases in children. *Am. J. Dis. Child.* 1922;24(6):526-533. DOI: 10.1001/archpedi.1922.04120120077005
2. White KD, Abe R, Ardern-Jones M, Beachkofsky T, Bouchard C, Carleton B, et al. SJS/TEN 2017: building multidisciplinary networks to drive science and translation. *J Allergy Clin Immunol. Pract.* 2018;6(1):38-69. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.11.023
3. Adegbenro-Omotuyi A, Princess O, Precious A, Favour A, Precious E, Olunu E, et al. Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis; extensive review of reports of drug-induced etiologies, and

- possible therapeutic modalities. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(4):730-738. DOI: 10.3889/oamjms.2018.148
4. Yang SC, Hu Su, Zhang SZ, Huang JW, Zhang J, Ji C, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in China. *J Immunol Res.* 2018;2018:4320195. DOI: 10.1155/2018/4320195
 5. Frey N, Jossi J, Bodmer M, Bircher A, Jick SS, Meier CR, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK. *J Invest Dermatol.* 2017;137(6):1240-1247. DOI: 10.1016/j.jid.2017.01.031
 6. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JI. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(5):811-817.e4. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.12.024
 7. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Stocker U, Mueller J, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990- 1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(7):769-773. DOI: 10.1016/0895-4356(96)00035-2
 8. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1600-1607. DOI: 10.1056/NEJM199512143332404
 9. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Sidoroff A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128(1):35-44. DOI: 10.1038/sj.jid.5701033.
 10. Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol.* 2003;24(7):376-379. DOI: 10.1016/s1471-4906(03)00142-x
 11. Saeed HN, Chodosh J. Immunologic mediators in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Semin Ophthalmol.* 2016;31(1-2):85-90. DOI: 10.3109/08820538.2015.1115255
 12. Lerch M, Mainetti C, Beretta-Piccoli BT, Harr T. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2017;56(1):147-176. DOI: 10.1007/s12016-017-8654-z
 13. Alerhand S, Cassella C, Koyfman A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the pediatric population: a review. *Pediatr Emerg Care.* 2016;32(7):472-476. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000840
 14. Sekula P, Dunant A, Naldi L, Bouwes JN, Halevy S, Kardaun S, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(5):1197-1204. DOI: 10.1038/jid.2012.510
 15. Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P, Bastuji-Garin S. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):149-153. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x
 16. Sassolas B, Haddad C, Dunant A, Liss Y, Bork K, Louet L, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(1):60-68. DOI: 10.1038/clpt.2009.252
 17. Wing R, MR Dor, McQuilkin PA. Fever in the pediatric patient. *Emerg Med Clin North Am.* 2013;31(4):1073-1096. DOI: 10.1016/j.emc.2013.07.006
 18. Chiappini E, Bortone B, Galli L, Martino M. Guidelines for the symptomatic management of fever in children: systematic review of the literature and quality appraisal with AGREE II. *BMJ Open.* 2017;7(7):e015404. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015404
 19. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH, et al. Controversies in drug allergy: testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):66-73. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.030

Doctor Ernesto Guevara before he became “El Che Guevara”. His work in the General Hospital of Mexico

El doctor Ernesto Guevara antes de ser el “Che Guevara”. Su trabajo en el Hospital General de México

El Servicio de Alergia en el pabellón 21 del Hospital General de México, a cargo del doctor Salazar Mallén, se fundó en 1938. En 1954, Ernesto Guevara acudió a este servicio recomendado por su amigo, el doctor Salvador Pisani, médico argentino muy estimado en México.¹ Guevara se identificó únicamente con una credencial emitida por el Ministerio de Salud Pública de la Nación de Argentina (figura 1).²

El interés de Guevara no solo fue ser atendido como paciente asmático, sino, además, ingresar al Hospital General de México como médico en el Servicio de Alergia, en el cual colaboró durante un año y medio.

Guevara realizó una investigación de las alteraciones cutáneas derivadas de los procesos alérgicos, que se tradujo en un artículo publicado en mayo de 1955 en la revista *Alergia*, con el título “Investigaciones cutáneas con antígenos alimentarios semidigeridos” (figura 2), citado en el libro *Alergia*, coordinado por el doctor Salazar Mallén y publicado en 1958.^{2,3,4}

Guillermo Velázquez-Sámamo,¹
0000-0002-8247-4300

Alejandro Hernández-Solís,¹
0000-0001-6089-1755;

Raúl Cicero-Sabido¹
0000-0001-7542-9635

¹Secretaría de Salud, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

Correspondencia: Alejandro Hernández-Solís.
drhernandezsolis@yahoo.com.mx

Recibido: 2020-03-09
Aceptado: 2020-03-19
DOI: 10.29262/ram.v67i2.735



Figura 1. Credencial de Ernesto Guevara emitida por el Ministerio de Salud Pública de la Nación de Argentina.

Este artículo debe citarse como: Velázquez-Sámamo G, Hernández-Solís A, Cicero-Sabido R. El doctor Ernesto Guevara antes de ser el “Che Guevara”. Su trabajo en el Hospital General de México. *Rev Alerg Mex.* 2020;67(2):196-198



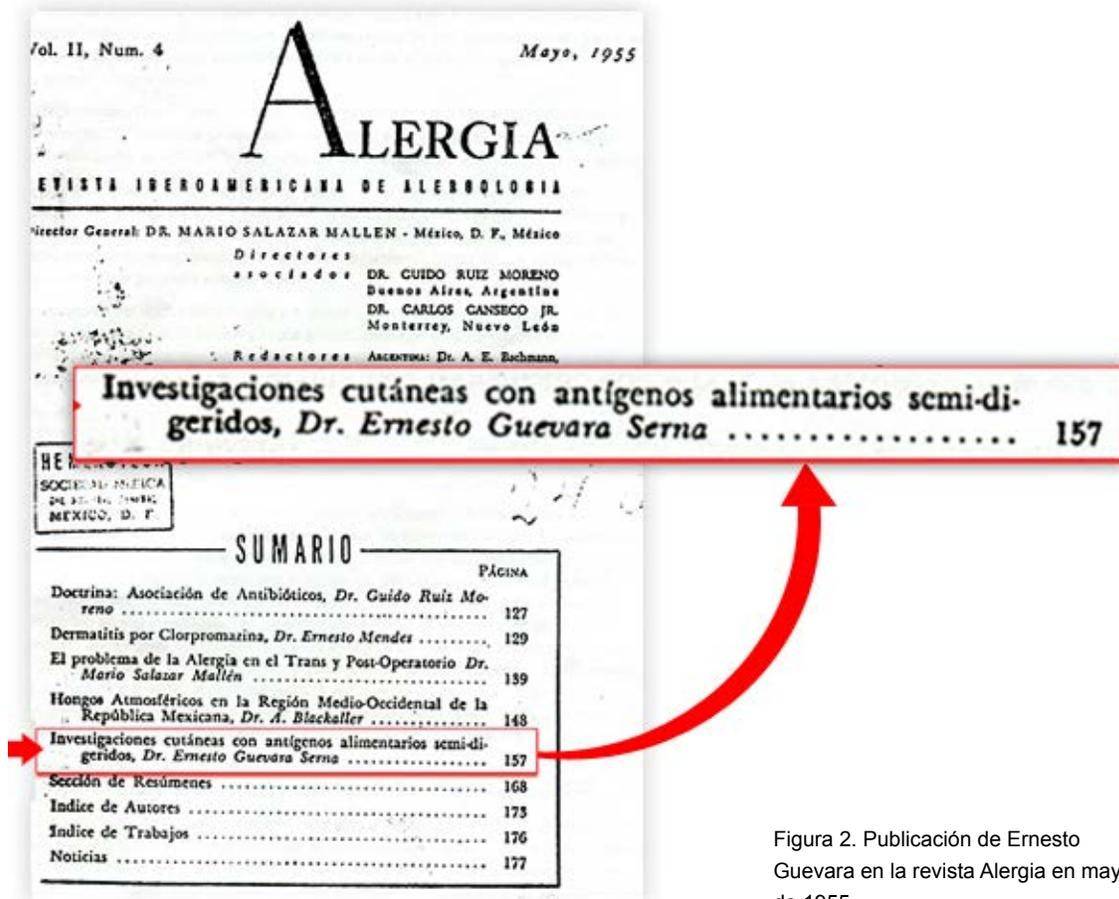


Figura 2. Publicación de Ernesto Guevara en la revista Alergia en mayo de 1955.

En esa investigación, Guevara estudió la sensibilidad cutánea ocasionada por diversos antígenos alimentarios, considerando su condición de semidigeridos en particular y en general. Consignó, además, el porcentaje de negatividad aparente de algunos antígenos e incluyó grupos de estos antígenos con resultados en voluntarios. Guevara concluyó que la búsqueda de alérgenos alimentarios era un método importante para el diagnóstico y tratamiento de los problemas alérgicos.⁵

En este artículo se mencionan “algunas tendencias generales en la interpretación de las alergias alimentarias, se anotan los conceptos de Salvador Pisani, cuya tendencia de investigación alimentaria fue utilizada en líneas generales. Se expone la técnica de la investigación con antígenos alimentarios semidigeridos, los resultados comparativos con los estándares y la identidad antigénica de cada fracción de un alimento dado”.⁵

Es indudable que Guevara actuó como médico en el Hospital General de México. No se sabe si en su mente ya germinaban sus

ideas políticas, pero es indudable que fue un investigador metódico, como lo acredita su trabajo acerca de antígenos alimentarios. Su desempeño coincidió con el inicio de una residencia especializada en el Hospital General de México, cuya metodología está aún en práctica.

Puede especularse que si Guevara hubiera permanecido en el ejercicio de la medicina hubiera podido ser un buen alergólogo. Fue uno de los primeros extranjeros latinoamericanos que se educaron en especialidades en el Hospital General de México. Ernesto Guevara dejaría posteriormente su trabajo médico para convertirse en el legendario “Che Guevara”.

Referencias

1. Rodríguez B. Historia de la medicina en el Hospital General de México Rev Med Hosp Gral. 1997;60(1):43-44.
2. Rojas-Rodríguez M. Ernesto, médico en México [En línea]. Granma. 2017. Disponible en: <http://www.granma.cu/cuba/2017-09-22/ernesto-medico-en-mexico-22-09-2017-00-09-35?page=1>
3. Salazar-Mallén M. Grandes médicos mexicanos. Bol Lab Senosian. 2005;3(5):1913-1973.
4. Salazar-Mallén M. Alergia. México: Méndez Editores; 1958.
5. Guevara-de la Serna E. Investigaciones cutáneas con antígenos alimentarios semidigeridos. Rev Alerg. 1955;2(4):157-167.

Logistic precautions in preparation and administration of allergen immunotherapy during the COVID-19 pandemic in Mexico

Precauciones logísticas para la preparación y administración de inmunoterapia con alérgenos durante la pandemia de COVID-19 en México

Désirée Larenas-Linnemann,¹
0000-0002-5713-5331

Blanca E. Del Río-Navarro,²
0000-0001-6441-886

Jorge Luna-Pech,³
0000-0001-6278-964X

Elsy M. Navarrete-Rodríguez,²
0000-0001-9876-3206

César Fireth Pozo-Beltrán,⁴
0000-0002-8282-1851

Alfredo Arias-Cruz,⁵
0000-0002-4077-422

María del Carmen Costa-Domínguez,⁶
0000-0001-9335-5094

Mónica Rodríguez-González,⁶
0000-0002-9149-1137

María Virginia Blandón-Vijil,⁷
0000-0002-1194-1901

Alan Estrada-Cardona,⁸
0000-0002-0422-5712

José E. Gereda,⁹
0000-0003-3540

José Antonio Ortega-Martell,¹⁰
0000-0003-082

Noel Rodríguez-Pérez,¹¹
0000-0003-0253-4877

María Isabel Rojo-Gutiérrez,¹²
0000-0003-4562-4477

Francisco Javier Espinosa-Rosales,¹³
0000-0002-7629-1647

Eric A. Martínez-Infante¹⁴
0000-0002-4543-0755

Este artículo debe citarse como: Larenas-Linnemann D, Del Río-Navarro BE, Luna-Pech J, Navarrete-Rodríguez EM, Pozo-Beltrán CF, Arias-Cruz A, et al. Precauciones para la logística en la preparación y administración de inmunoterapia con alérgenos en las unidades de salud tanto públicas como privadas durante la pandemia de COVID-19 en México. 2020;67(2):199-201

La pandemia actual de COVID-19 ha representado un reto mayúsculo para la sociedad y la comunidad médica, no solo por su alta contagiosidad sino por la variabilidad de las manifestaciones clínicas y su comportamiento impredecible bajo diferentes contextos sanitarios. Ante ello, las medidas preventivas específicas son relevantes para evitar o disminuir contagios entre pacientes y personal de las unidades de salud, considerando que el periodo presintomático durante el cual el individuo contagiado ya puede transmitir el virus varía entre cinco y seis o hasta 14 días, según datos de la Organización Mundial de la Salud. Además, un paciente infectado puede estar asintomático, incluso, algunas personas después de haber padecido COVID-19 pueden continuar expulsando virus por algunos días más después de recuperarse.

Desde el inicio del brote, las medidas preventivas para disminuir la propagación del virus SARS-CoV-2 han incluido políticas sanitarias según el país o región. Diversas instituciones internacionales han hecho recomendaciones preventivas para el manejo de pacientes y procedimientos específicos en diferentes especialidades. Específicamente en alergología se han publicado directrices preventivas

Abreviaturas y siglas

ITA, inmunoterapia con alérgenos
ITSC, inmunoterapia subcutánea
ITSL, inmunoterapia sublingual
VIT, *venom immunotherapy*



¹Fundación Médica Sur, Ciudad de México, México

²Hospital Infantil de México Federico Gómez, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

³Universidad de Guadalajara, Departamento de Disciplinas Filosóficas, Metodológicas e Instrumentales, Jalisco, México.

⁴Hospital General de Especialidades Juan María Salvatierra, Subdirección de Enseñanza e Investigación, Baja California Sur, México

⁵Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Nuevo León, México

⁶Hospital Español de México, Ciudad de México, México.

⁷Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México

⁸Grupo COSTAMED, Quintana Roo, México

⁹Clínica Ricardo Palma, Lima, Perú

¹⁰Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Hidalgo, México

¹¹Universidad Autónoma de Tamaulipas, Tamaulipas, México

¹²Secretaría de Salud, Hospital Juárez de México, División de Medicina, Ciudad de México, México

¹³Hospital Ángeles Lomas, Centro de inmunología, Alergia y Pediatría, Estado de México, México

¹⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 1, Oaxaca, México

Correspondencia: Désirée Larenas-Linnemann. marlar1@prodigy.net.mx

Recibido: 2020-05-04

Aceptado: 2020-06-29

DOI: 10.29262/ram.v67i2.752

relacionadas con la inmunoterapia (ITA) con alérgenos en tiempos de COVID-19.^{1,2,3} Sin embargo, la heterogeneidad geográfica y de criterios académicos personales o institucionales basadas en diferentes escuelas de ITA, además de diferente acceso a insumos, calidad y tipo de extractos empleados, esquemas de dosificación y modalidades de ITA en México, dificultan la generalización y aplicación correcta o completa de las políticas preventivas internacionales en todas las regiones del país.

El grupo de trabajo de la Guía Mexicana de Inmunoterapia, en coordinación con el Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, el Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia y el Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia avalan un documento en línea que toma como base las recomendaciones emitidas por la autoridad sanitaria de México, las sociedades internacionales, la evidencia en la literatura y la opinión consensuada de expertos latinoamericanos en ITA. En dicho documento se enumeran, de forma esquemática, algunas medidas preventivas para COVID-19 aplicables a la logística de preparación y administración de ITA (DOI: 10.13140/RG.2.2.28967.78243). En el cuadro 1 se proponen ajustes eventuales al esquema e intervalo de administración para el contexto mexicano.

Para estas sugerencias se consideraron las modalidades de transmisión potencial del virus SARS-CoV-2 (vía aérea o de contacto), con el objetivo de disminuir el riesgo de contagio para los pacientes y el personal de la unidad de salud en donde se prepara y administra ITA.

El contenido de este documento es complementario a las recomendaciones basadas en evidencia de la Guía Mexicana de ITA 2019,⁴ a las estrategias oficiales de prevención y control de COVID-19 y las precauciones específicas de las unidades de salud que han recomendado la Secretaría de Salud Federal,⁵ algunos estados de la república y organismos internacionales.^{2,4,5} Por último, es importante establecer que las sugerencias emanadas de dicho documento se han razonado bajo condiciones ideales y de ninguna manera pretenden sustituir el criterio del médico tratante acerca de su aplicación en su contexto individual o institucional.

Referencias

1. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh EWY, et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1477-1488.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.03.012
2. American Academy of Allergy Asthma & Immunology [Internet]. AAAAI Immunotherapy, Allergen Standardization and Allergy Diagnostics Committee. Administration of subcutaneous allergen immunotherapy during the COVID-19 outbreak. EE. UU.: American Academy of Allergy Asthma & Immunology; 2020.

Cuadro 1. Sugerencias para ajuste de esquema e intervalo entre administraciones de ITA

4.1 Valorar iniciar ITA, contrastando riesgo contra beneficio en cada paciente de forma particular, y ajustando la logística a las recomendaciones de aislamiento social*

4.2. Para los pacientes en tratamiento con ITSL, seguir esquema normal

4.3. Para los pacientes en tratamiento con ITSC, considerar la modificación del esquema de administración, específicamente si se utiliza:

- Extracto acuoso en fase de incremento: aumentar dosis hasta cada dos semanas.**
- Extracto acuoso en fase de mantenimiento: administrar dosis hasta cada cuatro a seis semanas.
- Extracto de depósito (alergoide) en fase de incremento: aumentar dosis hasta cada dos semanas.
- Extracto de depósito (alergoide) en fase de mantenimiento: dosis hasta cada seis semanas, siguiendo las indicaciones del fabricante.

4.4. En pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado o con alta sospecha, suspender la ITA hasta terminado el aislamiento y reiniciar de acuerdo con el contexto clínico individualizado. Particularmente en los pacientes con antecedente de enfermedad grave, considerar interrumpir uno a tres meses la dosificación antes de reiniciar la ITA

4.5 Con el objetivo de limitar las visitas a la unidad de salud, a criterio del alergólogo se puede considerar la aplicación de ITSC en el hogar siguiendo las recomendaciones de la Guía Mexicana de ITA 2019,⁷ particularmente:

- En pacientes que se encuentran en fase de mantenimiento.
- Mantener el esquema de administración, limitando en lo posible los incrementos de dosis hasta que existan condiciones sanitarias para regularizar el esquema.
- Considerar cambio de ITSC a ITSL, por mayor perfil de seguridad.
- Adiestrar al paciente y familiares sobre el reconocimiento temprano de anafilaxia y la aplicación de adrenalina, asegurando siempre la disposición de esta en el hogar.

4.6. En pacientes con ITA para veneno de himenópteros (VIT, *venom immunotherapy*):

- No se debe diferir el inicio o continuación del tratamiento en pacientes con antecedentes de una reacción sistémica por picadura, porque esta es una condición potencialmente mortal.
- Los pacientes pueden espaciar dosis a cada dos o tres meses, si han estado en fase de mantenimiento durante al menos un año.
- No iniciar VIT en pacientes con reacciones locales grandes o antecedentes de reacción sistémica cutánea aislada.

* No obstante que la modalidad de ITA en esquemas de inicio es una decisión conjunta alergólogo-paciente, durante el tiempo de pandemia sugerimos iniciar con ITSL, para disminuir la movilidad del paciente y favorecer el uso de ITA con mejor perfil de seguridad para administración en domicilio.

** La conducta preferente siempre será continuar la administración de ITA. Sin embargo, de acuerdo con la preferencia del paciente o del médico, se podrá continuar o suspender temporalmente la ITA, extender el intervalo entre las dosis o cambiar la modalidad de la administración, hasta que el riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 a través del contacto social haya disminuido a un nivel epidemiológicamente aceptable (fase 1).

3. Getting your workplace ready for COVID-19 [En línea]. Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/getting-workplace-ready-for-covid-19.pdf>

4. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA, Rodríguez-Pérez N, Rodríguez-González M, Arias-Cruz A, Blandón-Vijil MV, et al. GUMIT 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

5. Secretaría de Salud [Internet]. Recomendaciones para personal de salud. México: Secretaría de Salud; 2020. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informacion-para-personal-de-salud>