

Vacuna contra la infodemia
Eric Martínez-Infante

**TempTest®: un instrumento de precisión
en las urticarias físicas**
Solange Rodríguez-Valle *et al.*

**Rituximab como tratamiento de pénfigo refractario
en pacientes mexicanos**
Samantha Cruz-Meza *et al.*

**Características clínicas de una población con dermatitis
atópica en un centro de tercer nivel**
Catalina Rincón-Pérez *et al.*

**La obesidad en adultos está asociada con la gravedad
del asma, pero no con el control del asma**
Martín Bedolla-Barajas *et al.*

**Hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos:
algoritmos de manejo y desensibilización
como alternativa terapéutica vital**
Ricardo Cardona *et al.*

**Enfermedades autoinmunitarias en pacientes
con inmunodeficiencia común variable**
Laura Berrón-Ruiz

**Medidas de riesgo, asociación e impacto en los estudios
de investigación clínica. Cómo interpretarlas para su
aplicación en la atención médica**
Mario Enrique Rendón-Macias *et al.*

**Dermatitis de contacto causada por dispositivos
de diagnóstico y tratamiento quirúrgico ortopédico**
Lucía Moreno-Lozano *et al.*

Desensibilización a warfarina.
Reporte de caso
Fernando Steven Fuentes-Abreu *et al.*

Niña con neumonitis por hipersensibilidad.
Reporte de un caso
David Loli-Ausejo *et al.*

CMICA

Presidente

Dr. Eric Andrés Martínez Infante

Vicepresidente

Dr. Elías Medina Segura

Secretaria

Dra. Norma Eugenia Martínez Jiménez

Tesorero

Dr. Martín Bedolla Barajas

Comité Académico

Dra. Sandra Nora González Díaz

Dra. Alejandra Macías Weinmann

Dr. Enrique Rojas Ramos

RAM

Directora editorial

Dra. Nora Hilda Segura Méndez

(norasegura@yahoo.com)

Editora ejecutiva

Dra. Diana Andrea Herrera-Sánchez

(dianaaherrera@outlook.com)

Coeditores

Dra. Sandra Nora González Díaz

(sgonzalezdiaz@alergiashu.org,

sgonzalezdiaz@yahoo.com)

Dr. Guillermo Velázquez Sámano

(gvelazquezsamano@yahoo.com)

Editores de Sección

Dra. María Guadalupe Novales

Metodología de la Investigación

Dr. Leopoldo Santos Argumedo

Inmunología

Editores Asociados

Dr. Alfredo Arias Cruz

Dr. Alejandro Escobar Gutiérrez

Dra. Désirée Larenas Linnemann

Dr. Eleazar Mancilla Hernández

Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez

Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Comité de relaciones internacionales

Dr. Juan Carlos Ivancevich

Comité editorial internacional

Argentina

Dr. Martín Bozzola

Asociación Argentina de Alergia e Inmunopatología

Brasil

Dr. Dirceu Solé

Associação Brasileira de Alergia

e Inmunopatología

Dr. Antonio Condino Neto

Universidade de São Paulo

Chile

Dra. Paula Duarte.

Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Colombia

Dr. Mauricio Sarrazola San Juan

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

Revista **Alergia México**, año 68, núm. 1, enero-marzo 2021, 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

Editorial

- 1 **Vaccine against the infodemic**
Eric Martínez-Infante

Original articles

- 2 **TempTest®: un instrumento de precisión en las urticarias físicas**
Solange Rodrigues-Valle, Guilherme Azizi, Sérgio Duarte-Dortas junior
- 7 **Rituximab as treatment for refractory pemphigus in Mexican patients**
Samantha Cruz-Meza, León Felipe Ruiz-Arriaga, María Teresa Barrón-Tapia, Lorena Estrada-Aguilar
- 12 **Clinical characteristics of a population with atopic dermatitis in a tertiary center**
Catalina Rincón-Pérez, Carmen Gabriela Torres-Alarcón, Saraïd Cerda, Juan Gabriel Maldonado-Hernández, Patricia Marín-Ambrocio, Rocío Tovar-Franco
- 26 **Obesity in adulthood is associated with the severity of asthma, but not with asthma control**
Martín Bedolla-Barajas, Jaime Morales-Romero, Juan Carlos López-Hernández, Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido, Lourdes Fabiola García-Padilla, Martín Robles-Figueroa, Miriam Montserrat Flores-Razo

Review article

- 35 **Hypersensitivity to β -lactam antibiotics: algorithms of management and desensitization as a vital therapeutic alternative**
Ricardo Cardona, Luis Santamaría, Lilianna Guevara-Saldaña, Ana Calle

Inmunology

- 48 **Autoimmune diseases in patients with common variable immunodeficiency**
Laura Berrón-Ruiz

Research methodology

- 65 **Risk, association, and impact measures in clinical research studies. How to interpret them for their application in medical care**
Mario Enrique Rendón-Macias, Heladia García, Miguel Ángel Villasis-Keever

Clinical cases

- 76 **Contact dermatitis caused by diagnostic devices and surgical orthopedic treatment**
Lucía Moreno-Lozano, Oscar González-Jiménez, Rosa María García-Rodríguez, Alba María Extremera-Ortega, Juana Bautista Joyanes-Romo, Alejandro Gratacós-Gómez, Elisa Gómez-Torrijos
- 80 **Warfarin desensitization. A case report**
Fernando Steven Fuentes-Abreu, Juan Camilo Ardila-Herrera, María Raigosa
- 84 **Girl with hypersensitivity pneumonitis. A case report**
David Loli-Ausejo, Francisca Vilchez-Sánchez, Margarita Tomás-Pérez

Contenido

Editorial

- 1 **Vacuna contra la infodemia**
Eric Martínez-Infante

Artículos originales

- 2 **TempTest®: un instrumento de precisión en las urticarias físicas**
Solange Rodrigues-Valle, Guilherme Azizi, Sérgio Duarte-Dortas junior
- 7 **Rituximab como tratamiento de pénfigo refractario en pacientes mexicanos**
Samantha Cruz-Meza, León Felipe Ruiz-Arriaga, María Teresa Barrón-Tapia, Lorena Estrada-Aguilar
- 12 **Características clínicas de una población con dermatitis atópica en un centro de tercer nivel**
Catalina Rincón-Pérez, Carmen Gabriela Torres-Alarcón, Saraïd Cerda, Juan Gabriel Maldonado-Hernández, Patricia Marín-Ambrocio, Rocío Tovar-Franco
- 26 **La obesidad en adultos está asociada con la gravedad del asma, pero no con el control del asma**
Martín Bedolla-Barajas, Jaime Morales-Romero, Juan Carlos López-Hernández, Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido, Lourdes Fabiola García-Padilla, Martín Robles-Figueroa, Miriam Montserrat Flores-Razo

Artículo de revisión

- 35 **Hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos: algoritmos de manejo y desensibilización como alternativa terapéutica vital**
Ricardo Cardona, Luis Santamaría, Lilianna Guevara-Saldaña, Ana Calle

Inmunología

- 48 **Enfermedades autoinmunitarias en pacientes con inmunodeficiencia común variable**
Laura Berrón-Ruiz

Metodología de la investigación

- 65 **Medidas de riesgo, asociación e impacto en los estudios de investigación clínica. Cómo interpretarlas para su aplicación en la atención médica**
Mario Enrique Rendón-Macias, Heladia García, Miguel Ángel Villasis-Keever

Casos clínicos

- 76 **Dermatitis de contacto causada por dispositivos de diagnóstico y tratamiento quirúrgico ortopédico**
Lucía Moreno-Lozano, Oscar González-Jiménez, Rosa María García-Rodríguez, Alba María Extremera-Ortega, Juana Bautista Joyanes-Romo, Alejandro Gratacós-Gómez, Elisa Gómez-Torrijos
- 80 **Desensibilización a warfarina. Reporte de caso**
Fernando Steven Fuentes-Abreu, Juan Camilo Ardila-Herrera, María Raigosa
- 84 **Niña con neumonitis por hipersensibilidad. Reporte de un caso**
David Loli-Ausejo, Francisca Vilchez-Sánchez, Margarita Tomás-Pérez

Vaccine against the infodemic

Vacuna contra la infodemia

Hace 40 años, un virus desconcertaba a la ciencia médica. Tuvieron que pasar un par de años para identificar al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), otro par para disponer de una prueba diagnóstica y otros más para contar con un tratamiento específico; sin embargo, tras años de investigación no se ha logrado obtener una vacuna.

Ahora, aun cuando no contamos con un tratamiento específico, tenemos pruebas que nos permiten identificar rápidamente los casos de COVID-19 y ya se están aplicando vacunas que previenen la mortalidad causada por SARS-CoV-2, algunas basadas en técnicas desarrolladas en la investigación del VIH.

Los recursos tecnológicos actuales han permitido fluir un gran caudal de información que satura nuestros dispositivos y, en ocasiones, nuestras mentes; tuvimos que aprender a navegar en él, a ser críticos y selectivos. Fue entonces cuando comprendí el arduo trabajo de los editores de revistas, quienes seleccionan lo relevante y adecuado para, número a número, ofrecernos la mejor información. Agradezco a la doctora Nora Hilda Segura Méndez su dedicación como editora de *Revista Alergia México* durante los últimos seis años, para mantener la continuidad y elevar la calidad y los indicadores.

La infodemia hizo más evidente que la revisión por pares es indispensable para garantizar la calidad de los artículos; por ello, nuestro agradecimiento a los revisores de la revista por su trabajo diligente y desinteresado. Afortunadamente contamos con expertos en todos los temas; en este número publicamos la relación de quienes nos apoyaron durante 2020.

Dejamos atrás un año de trabajo y aprendizaje y con este número iniciamos un año de esperanza: la de continuar trabajando todos juntos, sin perder ni uno más de nuestros compañeros y amigos, la de recobrar la ansiada normalidad y así volver a estrecharnos las manos en el próximo Congreso del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, donde los esperamos a todos.

Eric Martínez-Infante
ORCID
0000-0002-4543-0755

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y
Alergia, A. C.

Correspondencia: Eric Martínez-Infante.
drecimtz@hotmail.com

Recibido: 2021-03-30
Aceptado: 2021-03-30
DOI: 10.29262/ram.v68i1.910

Este artículo debe citarse como: Martínez-Infante E. Vacuna contra la infodemia. *Rev Alerg Mex.* 2021;68(1):1



TempTest®: a precision method in physical urticarias

TempTest®: un instrumento de precisión en las urticarias físicas

Solange Rodrigues-Valle,¹ Guilherme Azizi,¹ Sérgio Duarte-Dortas junior¹

Abstract

Background: TempTest® is a new method based on the Peltier effect, which is validated for the diagnosis of patients with cold urticaria or heat urticaria, and it is able to measure the temperature variations and activity of these pathologies.

Objective: To analyze the results of provocation tests by using this new method in patients with UFr and UCal, who were followed in a center of reference and excellence for urticaria (GA2LEN UCARE) in Rio de Janeiro.

Methods: The medical records of 12 patients who had a history of UFr or UCal and were tested with TempTest® during December 2017 and February 2020 were analyzed. For temperature provocation tests, the patients were requested to place their forearm on the TempTest® thermal element for five minutes. A positive response was defined by the appearance of a 2-mm-papular lesion 10 minutes after the provocation test was started, as recommended.

Results: 10 of the patients were women and 2 of them were men, from 13 to 77 years of age (mean = 50.2 years). Among the twelve patients, three of them had heat urticaria and nine of them had cold urticaria. The patients who were diagnosed with heat urticaria tested positive for The patients with cold urticarial tested positive for temperatures of 27 °C or lower.

Conclusions: TempTest® is a reliable instrument to accurately diagnose and monitor diseases related to temperature variations, which is a factor that should be determined whenever possible since it can help patients prevent situations of exposure and danger.

Key words: Cold urticaria; Heat urticaria; Provocation test

Este artículo debe citarse como: Rodrigues-Valle S, Guilherme Azizi G, Duarte-Dortas S Jr. TempTest: un instrumento de precisión en las urticarias físicas. Rev Alerg Mex. 2021;68(1):2-6

ORCID

Solange Rodrigues-Valle, 0000-0001-5512-7349; Guilherme Gomes-Azizi, 0000-0002-4772-1599; Sérgio Duarte-Dortas junior, 0000-0003-0188-4656

¹Universidade Federal de Rio de Janeiro, Hospital Clementino Fraga Filho, Departamento de Imunologia Clínica, Rio de Janeiro, Brasil

Correspondencia: Guilherme Azizi. azizi.ufjr@gmail.com

Recibido: 2020-11-04

Aceptado: 2021-01-19

DOI: 10.29262/ram.v68i1.827



Resumen

Antecedentes: TempTest® es un nuevo método basado en el efecto Peltier, validado para el diagnóstico de pacientes con urticaria por frío o por calor, capaz de medir las variaciones de temperatura y la actividad de estas patologías.

Objetivo: Analizar los resultados de las pruebas de provocación con TempTest® en pacientes con urticaria por frío o por calor, seguidos en un centro de referencia y excelencia para la urticaria (GA2LEN UCARE) en Río de Janeiro.

Métodos: Fueron analizadas los registros médicos de 12 pacientes que tenían antecedentes de urticaria por frío o por calor y que se sometieron a una prueba de provocación con TempTest® durante diciembre de 2017 y febrero de 2020. En las pruebas de provocación de temperatura se solicitó a los pacientes que colocaran el antebrazo en el elemento de temperatura TempTest® durante cinco minutos. Una respuesta positiva se definió por la aparición de una pápula de 2 mm de extensión a los 10 minutos de iniciada la provocación, como se recomienda con el dispositivo.

Resultados: 10 pacientes eran mujeres y dos hombres, edad de 13 a 77 años (media de 50.2 años). Entre los 12 pacientes, tres tenían urticaria por calor y nueve, urticaria por frío. Los pacientes diagnosticados con urticaria por calor fueron positivos para temperaturas iguales o superiores a 38 °C. Los pacientes con urticaria por frío fueron positivos para temperaturas iguales o inferiores a 27 °C.

Conclusiones: TempTest® es un instrumento confiable para diagnosticar y monitorear con precisión las enfermedades relacionadas con las variaciones de la temperatura, factor que debe ser determinado siempre que sea posible, ya que puede ayudar a los pacientes a evitar situaciones de exposición y peligro.

Palabras clave: Urticaria por frío; Urticaria por calor; Prueba de provocación

Abreviaturas y siglas

UCal, urticaria por calor

UCInd, urticaria crónica inducible

UFR, urticaria por frío

Antecedentes

La urticaria crónica inducible (UCInd) es un subgrupo de urticaria crónica caracterizada por ronchas, angioedema o ambos, de seis o más semanas de duración, desencadenada por un factor específico. El diagnóstico se basa en la historia clínica y pruebas de provocación. Aunque los factores desencadenantes generalmente pueden identificarse, se desconocen las causas subyacentes. Recientemente, la evaluación de la urticaria inducida por estímulos físicos, como el frío o el calor, se determina mediante técnicas de provocación que permiten el diagnóstico; sin embargo, con algunas técnicas no es posible definir la temperatura capaz de desencadenar los síntomas.

TempTest® es un nuevo método basado en el efecto Peltier, validado para el diagnóstico de pacientes con urticaria por frío (UFR) o por calor

(UCal), capaz de medir las variaciones de temperatura y la actividad de estas patologías.^{1,2} La característica principal de TempTest® es su elemento de temperatura, que proporciona un gradiente continuo que oscila entre 4 y 44 °C.¹

La UFR se define por la aparición de erupciones > 5 mm aproximadamente entre dos y cinco minutos después de la exposición al frío,^{3,4} ya sea por objetos sólidos, aire o líquidos fríos. Las lesiones son causadas por la liberación de histamina, leucotrienos y otros mediadores proinflamatorios de los mastocitos.^{1,5,6,7} La UFR constituye la segunda forma más común de urticaria inducida físicamente. Se estima que su incidencia anual es de 0.05 % y que la frecuencia oscila entre 5.2 y 33.8 %; es más frecuente en mujeres (2:1) y el grupo de edad más afectado es el de entre 20 y 30 años.^{1,8,9}

Las lesiones generalmente se limitan al lugar de contacto con el estímulo, pero pueden generalizarse y acompañarse de manifestaciones sistémicas, que incluyen progresión hasta anafilaxia. Lo anterior ocurre principalmente en situaciones como transportar objetos refrigerados, nadar en agua fría, permanecer en un ambiente frío o entrar en él.^{2,10}

La UFr puede ser adquirida o familiar. La forma adquirida se divide en primaria (idiopática) y secundaria; la primera es la más común.^{1,5}

La UFr familiar es una forma muy rara. Las lesiones aparecen 30 minutos después de la exposición al frío. Se acompaña de escalofríos y fiebre, que pueden durar de cuatro a seis horas. Se puede dividir en dos síndromes: urticaria por frío tardío y síndrome autoinflamatorio asociado al frío familiar. Este último está asociado a la mutación CIAS1, que lleva a la activación de la interleucina 1 β .^{2,8,11}

El tipo secundario adquirido puede tener correlación con infecciones bacterianas o virales, que incluyen borreliosis, sífilis, insuficiencia respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae*, hepatitis, mononucleosis infecciosa e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Otras anomalías son la crioglobulinemia, la criofibrinogenemia y la hemoglobinuria paroxística por frío.^{5,12,13}

Así, es muy importante para los pacientes y los médicos determinar umbrales de temperatura, ya que las lesiones tienen tamaños papulares correspondientes a sus límites de temperatura y actividad de la enfermedad.¹

La UCal es una forma rara de UCInd caracterizada por eritema pruriginoso y erupciones que aparecen poco después de la exposición al calor. La mayoría de los casos ocurre en mujeres (82 %). La edad de inicio de la urticaria por calor es de 34.4 ± 19.5 años y en sus extremos comunes, de los cuatro a 78 años.¹³

Se puede presentar en dos formas: localizada y generalizada, dependiendo de la limitación de la reacción en el área de la piel directamente expuesta o la participación de áreas distantes, respectivamente.¹²

Las erupciones tienen un tamaño aproximadamente de 1 a 5 mm y aparecen entre 2 y 15 minutos después de la exposición; además, pueden persistir durante una a tres horas.^{3,4} Pueden producir una sensación de ardor en el sitio de la lesión. Algunos pacientes pueden tener manifestaciones sistémicas como síncope, fatiga, náuseas, vómitos, dolor abdo-

minal, fiebre y disnea. Esta situación ocurre particularmente cuando las lesiones son extensas.¹³

TempTest® puede ser usado para el diagnóstico y supervisión de los pacientes con UFr o UCal y permite la determinación de umbrales de temperatura, de gran validez en la práctica clínica ya que ayuda a proporcionar a los pacientes una dirección en su tratamiento y una mejor comprensión de su patología; sin embargo, este instrumento se encuentra disponible en pocos centros.

El objetivo de este estudio fue analizar los resultados de las pruebas de provocación utilizando este nuevo método en pacientes con UFr y UCal seguidos en un centro de referencia y excelencia para la urticaria (GA²LEN UCARE) en Río de Janeiro, Brasil.

Métodos

Fueron analizados los datos de registros médicos de 12 pacientes con antecedentes de UFr o UCal y que se sometieron a una prueba de provocación con TempTest® durante diciembre de 2017 y febrero de 2020. Para las pruebas de provocación de temperatura se solicitó a los pacientes colocar el antebrazo en el elemento de temperatura TempTest® durante cinco minutos. Una respuesta positiva se definió por la aparición de una pápula de 2 mm de extensión (el tamaño de elemento de temperatura TempTest®) a los 10 minutos del desafío, como se recomienda en las instrucciones del dispositivo.

Resultados

Se trató de 10 pacientes del sexo femenino y dos del sexo masculino, de 13 a 77 años (media = 50.2 años). Entre los 12 pacientes, tres tenían UCal y nueve, UFr (Figura 1). Los pacientes diagnosticados con UCal fueron positivos para temperaturas iguales o superiores a 38 °C (Figura 2). Los pacientes con UFr fueron positivos con TempTest® para temperaturas iguales o inferiores a 27 °C (Figura 3).

Conclusiones

Las UCInd pueden causar un deterioro severo de la calidad de vida y pueden tener importantes implicaciones ocupacionales y laborales. Se están desarrollando instrumentos específicos de calidad de vida para la UFr, el dermatografismo sintomático y la urticaria colinérgica, pero deben desarrollarse herramientas para las otras UCInd.¹

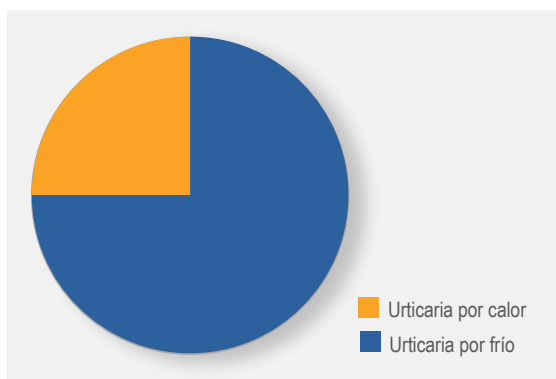


Figura 1. Resultados positivos de urticaria provocada por estímulos de temperatura con el dispositivo TempTest®.

Se desconoce la prevalencia de la UFr y la UCal en Brasil. Como se ha informado anteriormente, es posible que las mujeres presenten una mayor predisposición.^{14,15}

Se ha indicado que la UCInd tiene una tasa de resolución más baja en comparación con la urticaria crónica espontánea, por ejemplo, la UFr todavía permanece presente en > 25 % de los pacientes después de 10 años. La UFr y la UCal tienen gran impacto en la calidad de vida de los pacientes; la primera es capaz de llevar a anafilaxia y producir la muerte.

El deterioro de la calidad de vida en UCInd está determinado por la evitación necesaria de desencadenantes

específicos y la interferencia resultante con las actividades sociales y de la vida diaria. Los sujetos con urticaria crónica espontánea o UCInd y comorbilidades tienen una calidad de vida significativamente más baja en comparación con los sujetos con solo urticaria crónica. Sin embargo, se requieren más investigaciones para caracterizar mejor el deterioro de la calidad de vida en los diversos subtipos de UCInd. Para los médicos, es importante considerar que los pacientes con UCInd a menudo pueden subestimar la carga de su enfermedad, ya que pueden tener pocos signos y síntomas debido a un efectivo comportamiento de evitación, aunque esta estrategia puede tener un gran impacto en la calidad de vida.

Las pruebas de provocación son extremadamente importantes para el diagnóstico de la UFr y UCal. Además, determinar la temperatura capaz de desencadenar síntomas es esencial para definir la respuesta terapéutica, la cual se puede evaluar con TempTest®. La principal limitación es el alto costo de este recurso y su disponibilidad solo para fines de investigación.

De cualquier forma, actualmente TempTest® constituye el instrumento más confiable para diagnosticar y monitorear con precisión enfermedades derivadas de variaciones de temperatura, un factor que debe ser determinado siempre que sea posible, ya que puede ayudar a los pacientes a prevenir situaciones de exposición y peligro evitables.



Figura 2. Urticaria por calor positiva después de la prueba de provocación.



Figura 3. Urticaria por frío positiva después de la prueba de provocación.

Referencias

1. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780-802. DOI: 10.1111/all.12884
2. França AT, Valle SOR. Urticária e angioedema: diagnóstico e tratamento. Brasil: Revinter; 2014.
3. Chérrez-Ojeda I, Robles-Velasco K, Bedoya-Riofrio P, Schmid-Grendelmeier P, Chérrez S, Colbatzky F, et al. ¿Es posible simplificar el abordaje diagnóstico de urticaria crónica? Una lista de verificación de información clínica. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(3):309-326. DOI: 10.29262/ram.v64i3.276
4. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: a systematic review. *Allergy*. 2017;72(10):1140-1460. DOI: 10.1111/all.13182
5. Sánchez-Borges M, González-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Review of physical urticarias and testing methods. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(8):51. DOI: 10.1007/s11882-017-0722-1
6. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, Beaven MA. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;55(6):394-402. DOI: 10.1016/0091-6749(75)90078-0
7. Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, Martus P, Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H(1) - antihistamine dose escalation. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1095-1099. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10822.x
8. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira dos Santos R, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(3):241-245. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2007.02376.x
9. Koepfel MC, Bertrand S, Abitan R, Signoret R, Sayag J. Urticaria caused by cold. 104 cases. *Ann Dermatol Venerol*. 1996;123(10):627-632.
10. Sánchez JM, Ramírez RH, Tamayo LM, Chinchilla C, Cardona R. Cold urticaria: case series and literature review. *Biomedica*. 2011;31(2):168-177. DOI: 10.1590/S0120-41572011000200003
11. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(2):259-286. DOI: 10.1016/j.iac.2004.01.001
12. Doeglas HM, Rijntjes WJ, Schröder FP, Schirm J. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. *Br J Dermatol*. 1986;114(3):311-318. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb02822.x
13. Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P, Girolomoni G. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management. *Br J Dermatol*. 2016;175(3):473-478. DOI: 10.1111/bjd.14543
14. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Kiratiwongwan R. Cold urticaria: clinical features and natural course in a tropical country. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(4):538-547. DOI: 10.4168/aair.2019.11.4.538
15. Trevisonno J, Balram B, Netchiporouk E, Ben-Shoshan M. Physical urticaria: review on classification, triggers and management with special focus on prevalence including a meta-analysis. *Postgrad Med*. 2015;127(6):565-570. DOI: 10.1080/00325481.2015.1045817

Rituximab as treatment for refractory pemphigus in Mexican patients

Rituximab como tratamiento de pénfigo refractario en pacientes mexicanos

Samantha Cruz-Meza,¹ León Felipe Ruiz-Arriaga,² María Teresa Barrón-Tapia,¹ Lorena Estrada-Aguilar¹

Abstract

Background: Pemphigus (Pm) is a chronic and recalcitrant autoimmune disease that affects the skin and mucous membranes. The first line of treatment are systemic corticosteroids; however, there are patients who are refractory to them, as well as to other immunosuppressants. Rituximab has been used as a successful alternative since 2000 with good results but without information on its behavior in the Mexican population.

Objective: To assess the clinical response to treatment with rituximab in Mexican patients with pemphigus.

Methods: This was a cross-sectional, retrospective study in a tertiary hospital, which included patients with moderate-severe pemphigus who had been treated with rituximab from 2007 to 2020.

Results: Six medical records of patients diagnosed with pemphigus were obtained; four of them with Pm vulgaris, and two of them with pemphigus foliaceus; all patients had received systemic immunosuppressive therapy prior to rituximab. All six patients went into remission of the disease in an average of 12.5 weeks.

Conclusion: The use of rituximab for the treatment of patients with moderate-severe Pm who were refractory to immunosuppressive therapy proved to be very useful, and control of the disease was achieved in the medium term, without severe or idiosyncratic adverse effects in the analyzed Mexican population.

Key words: Pemphigus; Rituximab; Autoimmune disease

Este artículo debe citarse como: Cruz-Meza S, Ruiz-Arriaga LF, Barrón-Tapia MT, Estrada-Aguilar L. Rituximab como tratamiento de pénfigo refractario en pacientes mexicanos. Rev Alerg Mex 2021;68(1):7-11

ORCID

Samantha Cruz-Meza, 0000-0002-7287-2399; León Felipe Ruiz-Arriaga, 0000-0003-2313-0062; María Teresa Barrón-Tapia, 0000-0003-4119-6479; Lorena Estrada-Aguilar, 0000-0002-4188-117X

¹Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Servicio de Dermatología, Ciudad de México, México

²Hospital Ángeles Pedregal, Servicio de Medicina Interna, Ciudad de México, México

Correspondencia: Samantha Cruz-Meza. samanthacruzmeza@gmail.com

Recibido: 2020-11-03

Aceptado: 2021-03-09

DOI: 10.29262/ram.v68i1.826



Resumen

Antecedentes: El pénfigo es una enfermedad autoinmune crónica y recalcitrante que afecta piel y mucosas. El tratamiento de primera línea son los corticosteroides sistémicos, aunque hay pacientes refractarios a estos y a otros inmunosupresores. Como alternativa, desde el año 2000 se ha utilizado el rituximab con buenos resultados, pero sin información de su comportamiento en población mexicana.

Objetivo: Evaluar la respuesta clínica al tratamiento con rituximab en pacientes mexicanos con pénfigo.

Métodos: Se trató de un estudio transversal, retrospectivo en un hospital de tercer nivel, en el que se incluyeron pacientes con pénfigo moderado-severo tratados con rituximab entre 2007 y 2020.

Resultados: Se obtuvieron seis expedientes de pacientes con diagnóstico de pénfigo, cuatro presentaron la variedad vulgar y dos, la variedad foliácea; todos recibieron tratamiento sistémico inmunosupresor previo al rituximab. Los seis pacientes tuvieron remisión de la enfermedad en un promedio de 12.5 semanas.

Conclusión: El rituximab para el tratamiento de pacientes con pénfigo moderado-severo refractario a tratamiento inmunosupresor demostró ser de gran utilidad y logró un control de la enfermedad a mediano plazo, sin efectos adversos severos ni idiosincráticos en la población mexicana estudiada.

Palabras clave: Pénfigo; Rituximab; Enfermedad autoinmune

Introducción

El pénfigo es una enfermedad autoinmune crónica en la que se producen autoanticuerpos antidesmogleínas, ocasionando pérdida en la adhesión de los queratinocitos, con la consecuente formación de vesículas y ampollas que dejan zonas denudadas en piel y mucosas.¹

En México se estima una prevalencia de uno a cinco casos por cada 10 000 habitantes,² de los cuales 75 % tendrá la variedad clínica vulgar y el 25 % restante, la variedad seborreica o foliácea.¹ Existen dos tipos de pénfigo vulgar: predominante en mucosas y mucocutáneo; este último es disseminado y con respuesta lenta a tratamiento, remisión incompleta y mayor mortalidad (8 a 42 % *versus* 1 a 17 % del pénfigo limitado a mucosas).³

Desde la aparición de los corticosteroides ha disminuido la mortalidad asociada a la enfermedad en un 45 %; actualmente, la mortalidad está ligada a efectos adversos de la medicación.^{1,3,4}

Los pacientes con pénfigo tienen un riesgo 23 veces mayor de morir por infecciones en comparación con los sujetos sanos (IC 95% = 13.9-32.6). La mortalidad se relaciona especialmente con infecciones; otra causa de muerte son las enfermedades cardiovasculares asociadas al tratamiento.^{5,6}

Los esteroides sistémicos mejoran las lesiones desde los primeros días de tratamiento; sin embargo, solo 13 a 20 % de los pacientes logra la remisión completa.^{2,4} Mimouni *et al.* siguieron durante 26 años a 155 pacientes con pénfigo; reportaron que 36 % de ellos requirió tratamiento con esteroides por lo menos durante 10 años y presentó múltiples complicaciones como diabetes, sangrado gastrointestinal, osteoporosis e infecciones, entre otras.⁷

El rituximab fue propuesto como tratamiento para pacientes con pénfigo grave refractario en 2000. Este anticuerpo anti-CD20 fue aprobado por la Food and Drugs Administration en 2018 como tratamiento de primera línea para pacientes con pénfigo moderado o grave.⁸

Métodos

Serie de casos de pacientes diagnosticados con pénfigo vulgar o foliáceo con severidad moderada o grave, tratados con rituximab en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, en un periodo que abarcó de 2007 a junio de 2020.

El diagnóstico de pénfigo se corroboró histopatológicamente y por medio de inmunohistoquímica.

Se recopilaron las variables a analizar descritas en el Cuadro 1, de las cuales destacamos la variedad clínica (subclasificada como pénfigo vulgar mucocutáneo, pénfigo vulgar mucoso dominante o pénfigo foliáceo), comorbilidades (diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, cardiopatías, tuberculosis latente, hepatitis B o C, glaucoma y catarata) y tratamientos previos.

Respecto al rituximab, se evaluó el tiempo entre el diagnóstico y el inicio de su administración, número de dosis recibidas, presencia de efectos adversos y dosis de esteroide sistémico seis meses después de la aplicación del primer ciclo del rituximab.

Se definió el control de la enfermedad de manera clínica a través del número de semanas desde la primera infusión hasta permanecer sin lesiones o con menos de cinco lesiones nuevas en las dos últimas semanas.

Resultados

Se incluyeron seis pacientes, cinco mujeres y un hombre, con diagnóstico de pénfigo moderado o grave

e involucramiento mayor a 5 % de la superficie corporal total al inicio del tratamiento con rituximab. De ellos, cuatro presentaron la variedad vulgar tipo mucocutánea (Figura 1) y la forma foliácea. La edad al momento del diagnóstico tuvo una distribución de 32 a 55 años. Tres pacientes reportaron comorbilidades asociadas al uso crónico de esteroide sistémico antes de iniciar el tratamiento con rituximab y solo uno independiente del tratamiento (disfonía orgánica por enfermedad granulomatosa crónica).

Todos los pacientes recibieron tratamiento sistémico con esteroide y azatioprina antes de la infusión con rituximab; un paciente fue tratado, además, con inmunoglobulina intravenosa, tres pacientes con metotrexate y un paciente con dapsona, ciclofosfamida e infliximab.

Se utilizó el protocolo que se emplea en artritis reumatoide para la administración de rituximab: dos dosis intravenosas de 1 g separadas por 14 días, con la misma dosis de forma semestral como mantenimiento en caso de presentar nuevas lesiones.

Cuadro 1. Características de los pacientes tratados con rituximab

Paciente	Sexo/edad al diagnóstico	Presentación clínica	Tratamiento previo	Años con enfermedad*	Dosis esteroide* previa a rituximab	Dosis esteroide* a 6 meses de rituximab	Semanas al control de la enfermedad	Ciclos de mantenimiento (n)	Seguimiento (meses)
1	F/41	PV mucocutáneo	Pred, AZA, ciclofosfamida, metotrexate, infliximab	9	1.19	0	7	0	28
2	F/32	PS	Pred, AZA, metotrexate	1	1.07	0.05	13	3	85
3	F/53	PV mucocutáneo	Pred, AZA, inmunoglobulina G intravenosa	1	0.49	0	17	11	162
4	M/52	PS	Pred, AZA, dapsona	3	0.38	0.07	15	0	46
5	F/43	PV mucocutáneo	Pred, AZA	15	0.16	0	12	2	26
6	F/42	PV mucocutáneo	Pred, AZA, metotrexate	3	0.98	0.19	11	0	96

*Prednisona. La dosis diaria se calculó en mg/kg de peso en la consulta previa al inicio del rituximab y seis meses después del primer ciclo. F = femenino, M = masculino, PV = pénfigo vulgar moderado o grave, PS = pénfigo seborreico moderado o grave, AZA = azatioprina, Pred = prednisona.



Figura 1. Pénfigo vulgar mucocutáneo severo. Dermatitis generalizada que afecta todos los segmentos corporales, principalmente tronco y extremidades, caracterizada por ampollas flácidas y friables, así como áreas de piel desnuda. Nótese la presencia de lesiones en el área de labio-bermellón

Se logró el control de la enfermedad en un promedio de 12.5 semanas, con un rango de 7 a 17 semanas. En promedio se requirieron 2.6 ciclos de mantenimiento con un rango de cero a 11 dosis: tres pacientes no habían manifestado nuevas lesiones pasados los seis meses del primer ciclo, por lo que no requirieron un nuevo ciclo.

En promedio, los pacientes tuvieron un seguimiento de 73 semanas después de la primera infusión. Se reportaron efectos adversos en dos pacientes: el primero presentó herpes Zóster diseminado posterior el primer ciclo; y el segundo, episodios de micosis superficiales (tiña de los pies, intertrigo por *Candida*, candidiasis oral) y verrugas vulgares recalcitrantes. No se presentaron efectos adversos inmediatos tras la infusión con rituximab (anafilaxia, hipertensión o exantema).

Todos los pacientes se encontraban recibiendo una dosis menor a 0.5 mg/kg/día de prednisona al iniciar el tratamiento con rituximab y en 100 % se observó una reducción en la dosis a 0.05 mg/kg/peso después de seis meses de la primera infusión, tres de los cuales se mantuvieron sin esteroide sistémico.

Discusión

Los corticosteroides sistémicos continúan como primera línea para el tratamiento de pénfigo moderado

o grave (prednisona a dosis de 1 a 2 mg/kg/día), por lo que todos los pacientes reportados fueron tratados con ellos. De igual forma, se reportó la resistencia al tratamiento adyuvante con azatioprina (100 %), inmunoglobulina (20 %), metotrexate (40 %), dapsona (20 %), ciclofosfamida (20 %), infliximab (20 %).

En 2017, Joly *et al.* estudiaron 90 pacientes con pénfigo de reciente diagnóstico sin tratamiento previo de forma prospectiva en 25 centros dermatológicos. Compararon 1 a 1.5 mg/kg/día de prednisona con disminución paulatina en 12 a 18 meses contra dos dosis intravenosas de 1 g de rituximab, espaciadas por 14 días (dosis para artritis reumatoide) y posteriormente 500 mg vía intravenosa a los 12 y 18 meses, esquema al que se adicionó un curso corto de 0.5 a 1 mg/kg de prednisona con disminución en tres a seis meses. A las 24 semanas de tratamiento, 34 % de los pacientes con esteroide alcanzó la remisión completa en comparación con 89 % de los pacientes con esteroide y rituximab (IC 95% = 38.4-71.7, $p < 0.0001$).⁹

En promedio se espera un control de la enfermedad tras la infusión de rituximab en un promedio de 8.8 semanas, aunque existe un subgrupo de pacientes que lograrán la remisión a largo plazo con solo el primer ciclo.⁹ Aproximadamente 40 a 80 % de los pacientes tiene recurrencias en un lapso de

seis a 24 meses, por lo que se sugiere tratamiento de mantenimiento semestral, el cual ha sido establecido de forma empírica.¹⁰

En nuestra institución se utilizó el protocolo de rituximab que se emplea para tratar artritis reumatoide, con el que se logró remisión clínica en un promedio de 12.5 semanas, con 2.6 dosis de mantenimiento semestral.

Los efectos adversos secundarios al uso de rituximab son menos frecuentes y graves comparados con los provocados por el esteroide sistémico; los principales son infecciones, neutropenia transitoria, reacciones a la infusión y, de forma anecdótica, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Conclusión

El uso de rituximab para el tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar o foliáceo con severidad moderada o grave resistente a inmunosupresores sistémicos resultó ser eficaz para el control de la enfermedad en

esta serie de casos. No se observaron efectos adversos graves en los pacientes tratados ni se encontró evidencia de efectos adversos idiosincrásicos.

La mitad de los pacientes no requirió tratamiento de control semestral ya que tuvo remisión completa clínica de las lesiones mucocutáneas con un solo ciclo de rituximab.

Debido a la naturaleza de este estudio y sus limitantes, se propone realizar un estudio prospectivo a gran escala con población mexicana para confirmar los hallazgos aquí descritos.

Conflictos de interés y responsabilidad ética

Los autores declaran no tener conflictos de interés alguno. Este estudio se realizó sin recibir financiamiento interno o externo a nuestra institución.

Los procedimientos aquí descritos fueron realizados en apego a las normas éticas, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y Declaración de Helsinki.

Referencias

1. Schmidt E. Rituximab as first-line treatment of pemphigus. *Lancet* 2017;389(10083):1956-1958. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30787-0
2. Federación Mexicana de Enfermedades Raras [Internet]. México: Pénfigo vulgar; 2016. [Consultado 2020 Nov 01]. Disponible en: <http://www.femexer.org/8847/penfigo-vulgar/>
3. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, Setterfield JF, Yesudian PD. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol* 2017;177(5):1170-1201. DOI: 10.1111/bjd.15930
4. Daneshpazhoo M, Balighi K, Mahmoudi H, Tavakolpour S, Abedini R, Soori T, et al. Iranian guideline for rituximab therapy in pemphigus patients. *Dermatol Ther*. 2019;32(5):e13016. DOI: 10.1111/dth.13016
5. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Risk factors for lethal outcome in patients with pemphigus: a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol*. 2018;28(1):26-37. DOI: 10.1684/ejd.2018.3252
6. Kridin K, Sagi SZ, Bergman R. Mortality and cause of death in patients with pemphigus. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(5):607-611. DOI: 10.2340/00015555-2611
7. Mimouni D, Bar H, Gdalevich M, Katzenelson V, David M. Pemphigus, analysis of 155 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:947-952. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03584.x
8. Jelti L, Prost-Squarcioni C, Ingen-Housz-Oro S, Joly P; Centre de Référence des Maladies Bulleuses Auto-immunes (MALIBUL), et al. [Update of the French recommendations for the management of pemphigus]. *Ann Dermatol Venereol*. 2019;146(4):279-286. DOI: 10.1016/j.annder.2019.01.018
9. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Musette P, et al.; French Study Group on Autoimmune Bullous Skin Diseases. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389(10083):2031-2040. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30070-3
10. Rashid H, Lamberts A, van Maanen D, et al. The effectiveness of rituximab in pemphigus, and the benefit of additional maintenance infusions: daily practice data from a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1503-1505. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.06.024

Clinical characteristics of a population with atopic dermatitis in a tertiary center

Características clínicas de una población con dermatitis atópica en un centro de tercer nivel

Catalina Rincón-Pérez,¹ Carmen Gabriela Torres-Alarcón,² Saraid Cerda,¹
Juan Gabriel Maldonado-Hernández,¹ Patricia Marín-Ambrocio,¹ Rocío Tovar-Franco¹

Abstract

Background: Information about the clinical and epidemiological characteristics of atopic dermatitis (AD) is essential to generate knowledge of the disease and its socioeconomic impact.

Objective: To describe the clinical characteristics of the patients of an atopic dermatitis clinic.

Methods: An observational, retrospective, and cross-sectional study. Demographic data, severity of the AD (according to the Eczema Area Severity Index), clinical phenotype, total serum IgE, the presence of allergic and non-allergic comorbidities, as well as of anxiety and depression, were recorded by means of targeted questionnaire and Hamilton Scale. Descriptive and inferential statistics were obtained, considering a statistical significance associated with a value of $p < 0.05$.

Results: 187 patients were included; the median age was 12 years with a range of 1-87 years. Differences were found regarding sex and severity ($p < 0.05$). Mild forms of AD were presented in 57.8% of the patients, moderate forms in 20.9%, and severe forms in 21.4%. The severity was associated with allergic comorbidities such as asthma ($p = 0.001$) and allergic conjunctivitis ($p < 0.001$). Severe AD was associated with a state of anxiety and depression ($p < 0.05$), as well as with ocular affection ($p < 0.001$).

Conclusion: The pediatric population is the most affected by AD; however, in the adult population, the severe form associated with allergic comorbidities is observed.

Key words: Atopic dermatitis; Classification; Comorbidities; Phenotype

Este artículo debe citarse como: Rincón-Pérez C, Torres-Alarcón CG, Cerda S, Maldonado-Hernández JG, Marín-Ambrocio P, Tovar-Franco R. Características clínicas de una población con dermatitis atópica en un centro de tercer nivel. Rev Alerg Mex. 2021;68(1):12-25

ORCID

Catalina Rincón-Pérez, 0000-0001-7319-0771; Carmen Gabriela Torres-Alarcón, 0000-0003-1550-1142; Saraid Cerda, 0000-0002-8462-822X; Juan Gabriel Maldonado-Hernández, 0000-0001-9313-1867; Patricia Marín-Ambrocio, 0000-0002-6025-6695; Rocío Tovar-Franco, 0000-0002-6563-7497

¹Secretaría de la Defensa Nacional, Unidad de Especialidades Médicas, Ciudad de México, México

²Secretaría de la Defensa Nacional, Hospital Central Militar, Ciudad de México, México

Correspondencia: Catalina Rincón Pérez.
dermatologia.medica.avanzada@gmail.com

Recibido: 2020-11-28
Aceptado: 2021-04-06
DOI: 10.29262/ram.v68i1.843



Resumen

Antecedentes: Los datos sobre características clínicas y epidemiológicas de la dermatitis atópica son fundamentales para generar conocimiento sobre la enfermedad y su impacto socioeconómico.

Objetivo: Describir las características clínicas de los pacientes de una clínica de dermatitis atópica.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y transversal. Se registraron datos demográficos, gravedad de la dermatitis atópica (según el Eczema Area Severity Index), fenotipo clínico, IgE sérica total, presencia de comorbilidades alérgicas y no alérgicas, así como de ansiedad y depresión mediante interrogatorio dirigido y escala de Hamilton. Se realizó estadística descriptiva e inferencial, considerando una significación estadística con $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 187 pacientes, la edad tuvo una mediana de 12 años, con un rango de uno a 87 años. Se encontraron diferencias respecto al sexo y gravedad ($p < 0.05$). La dermatitis atópica leve se presentó en 57.8 %, la moderada en 20.9 % y la grave en 21.4 %. La gravedad estuvo asociada a comorbilidades alérgicas como asma ($p = 0.001$) y conjuntivitis alérgica ($p < 0.001$). La dermatitis atópica grave se asoció a ansiedad y depresión ($p < 0.05$), así como afectación ocular ($p < 0.001$).

Conclusión: La población pediátrica es la más afectada por dermatitis atópica, pero en los adultos se observa la forma grave asociada a comorbilidades alérgicas.

Palabras clave: Dermatitis atópica; Clasificación; Fenotipo; Comorbilidades

Abreviaturas y siglas

DA, dermatitis atópica

EASI, Eczema Area Severity Index

Antecedentes

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria, crónica, pruriginosa y no contagiosa que cursa con exacerbaciones y remisiones. Puede acompañarse de comorbilidades alérgicas, clínicamente se caracteriza por eritema, pápulas, edema, vesículas, costras, liquenificación o xerosis en zonas topográficas de acuerdo con la edad del paciente.¹ Otras formas menos comunes presentan solo pápulas muy pruriginosas (DA variedad papular) o eccema numular (DA variedad eccema numular).^{2,3} Existe evidencia que la DA es una enfermedad sistémica.⁴ Su etiología es multifactorial con componente genético, inmunológico y ambiental, así como con involucramiento del microbioma cutáneo, lo que lleva a disfunción de la barrera y desregulación inmunológica.

El diagnóstico de DA es clínico; entre los criterios que se pueden aplicar se incluyen los criterios de Williams, que consisten en una manifestación esencial: dermatitis pruriginosa o antecedente de rascado más tres de los siguientes criterios:

- Dermatitis en áreas de flexión que involucra huecos cubitales y poplíteos.
- Dermatitis visible en mejillas o en áreas extensoras en niños hasta de 18 meses.
- Historia de xerosis generalizada en los últimos 12 meses.
- Historia personal de asma o rinitis alérgica (RA) o historia de enfermedad atópica en familiares de primer grado en niños < 4 años.
- Inicio de signos y síntomas en niños < 2 años (no válido si el niño es < 4 años).

Estos criterios son un refinamiento de los criterios de Hanifin y Rajka, basados en la historia y presentación clínica.^{2,5}

La presentación clínica de la DA difiere de acuerdo con la edad; en recién nacidos y lactantes, la topografía es en mejillas, cara (respetando el triángulo naso labial), piel cabelluda y caras extensoras de las extremidades (Figura 1). En escolares afecta flexuras de codos y rodillas, cuello, pliegue de la



Figura 1. Paciente con eritema, costras melicéricas y escoriaciones en los sitios característicos.

muñeca y zona perioral. En adolescentes y adultos, además puede afectar zona periocular, área periareolar, pliegues axilares anterior y posterior, así como zona genital, dorso de manos y pies (Figura 2). En la población pediátrica y en la escolar, el diagnóstico es más sencillo por la presentación clínica característica y porque la prevalencia en esos grupos etarios

llega hasta 20 %, a diferencia de los adultos, en quienes es de 3 %;^{6,7} sin embargo, existe una gran variación en la prevalencia de DA entre los diferentes países.⁸ Se considera una enfermedad propia de la infancia que disminuye su prevalencia e intensidad con la edad,⁸ situación que no siempre se cumple.

Los estudios epidemiológicos multinacionales como el Estudio Internacional de Asma y Alergias en los niños (ISAAC, International Study of Asthma and Allergies in Childhood)⁹ ha obtenido una incidencia de DA entre adolescentes europeos de 13 a 14 años, que va de 1.5 % en Lituania a 15 % en Bulgaria, Dinamarca, Finlandia y Hungría.⁹ En Estados Unidos se observó de 1993 a 2015, un aumento en la prevalencia según el Registro Nacional de Consultas Ambulatorias, donde se evidenció un incremento en la atención de los cuadros agudos de DA por parte del médico de atención primaria, seguida por la proporcionada por dermatólogos y alergólogos.¹⁰

Métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y transversal que incluyó a 187 pacientes activos de todas las edades, atendidos en la Clínica de DA en



Figura 2. Afectación en pliegues cubitales, axila y areola.



un centro de tercer nivel de abril de 2017 a abril de 2018. Se obtuvo autorización del Comité de Investigación del Centro.

Se recopilaron los datos como edad, sexo, procedencia, nacimiento por parto vaginal o cesárea, alimentación al seno materno, antecedentes personales o familiares de DA, asma, rinitis, conjuntivitis o alergia alimentaria y antecedente de impétigo. También se obtuvieron los datos de la clasificación de la enfermedad por edad (lactante, escolar, adolescente y adulto), IgE (intrínseca < 200 UI/mL y extrínseca > 200 UI/mL), fenotipo clínico (inicio en la infancia y permanencia en la niñez, inicio en la infancia con eccema grave persistente, inicio en la adolescencia-adulthood con eccema leve-moderado, inicio en la adolescencia-adulthood con eccema grave persistente, así como otros) y gravedad de la enfermedad según el Eczema Area Severity Index (EASI, que la clasifica en leve [0-7 puntos], moderada [7-21 puntos] y grave [> 21 puntos]).

Se obtuvieron las frecuencias de los antecedentes que posiblemente estuvieran relacionados con la enfermedad y gravedad, como el antecedente familiar de DA y las comorbilidades alérgicas como asma, rinitis, conjuntivitis o alergia alimentaria. Se determinó la asociación de la gravedad con ansiedad y depresión. Una de las variables de interés en esta investigación fue el tiempo de diagnóstico operativizado por el tiempo desde el inicio de los síntomas y signos hasta su diagnóstico definitivo.

Debido a la relevancia clínica, las variables de asma, clasificación por fenotipo y por IgE se exploraron con datos perdidos, lo que quedó claramente señalado en las tablas y gráficas. Se realizó estadística descriptiva e inferencial (con chi cuadrada), considerando una significación estadística asociada a un valor de $p \leq 0.05$; se utilizó el programa SPSS versión 24.

La presente investigación se clasifica como investigación sin riesgo, de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud.¹¹

Resultados

Se incluyeron 187 pacientes activos de la Clínica de Dermatitis Atópica. El promedio de edad fue de 19.02 ± 19.08 años, con un rango amplio de edad (1-87 años) y una mediana de 12 años. El sexo de los pacientes mostró una afectación en el sexo masculino

de 52.4 % ($n = 98$). En el Cuadro 1 se describen las frecuencias de las características demográficas y en el Cuadro 2, las frecuencias de los antecedentes hereditarios. El antecedente familiar de DA, asma, rinitis o alergias no estuvo presente en la mayoría de los pacientes.

En el Cuadro 3 se describen las frecuencias de los factores posiblemente asociados a la gravedad de la DA; edad, sexo, antecedente de asma, antecedente de alergias y conjuntivitis alérgica fueron los factores asociados ($p < 0.05$). En esta investigación, el antecedente de nacimiento por parto vaginal y de alimentación al seno materno no se asociaron a la gravedad de la enfermedad ($p > 0.05$); sin embargo, el antecedente de impétigo sí ($p < 0.05$).

Los pacientes se clasificaron por gravedad (Cuadro 4); la forma leve constituyó la de mayor presentación. La gravedad estuvo asociada a la forma de presentación de acuerdo con la clasificación por edad, IgE y fenotipo ($p < 0.05$). Respecto a la clasificación por IgE, la forma extrínseca fue la de

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes que ingresaron al estudio ($n = 187$)

Edad (años)		
Media $\pm$ DE	19.02 $\pm$ 19.08	
Rango (mínimo-máximo)	86 (1-87)	
	n	%
Sexo		
Femenino	89	47.6
Masculino	98	52.4
Tipo de paciente		
Militar	12	6.4
Derechohabiente	175	93.6
Ocupación		
Estudiante	135	72.2
Ama de casa	12	6.4
Profesional	14	7.5
Empleado	14	7.5
Otra	12	6.4

mayor frecuencia, con 61.3 %, ($n = 111$, Figura 3) y el fenotipo más representativo fue el de inicio en la infancia que permanece en la niñez, con 46.5 % ($n = 87$, Figura 4).

En cuanto al tiempo de diagnóstico, se observó un promedio de 12.39 ± 42 meses; hasta 60.4 % ($n = 113$) de los pacientes fue diagnosticado en menos de un mes. El tiempo de diagnóstico se asoció con el lugar donde radicaba el paciente, principalmente en la Ciudad de México y Estado de México, que representaron 88.2 % de los pacientes ($n = 165$). El fenotipo clínico también se asoció al tiempo de diagnóstico: el de inicio en la infancia que permanece en la niñez y el de inicio en la infancia con eccema grave persistente fueron los diagnosticados en un tiempo < 12 meses; el de inicio en la adolescencia-adulthood con eccema leve-moderado y el de inicio en la adolescencia-edad adulta con eccema grave persistente constituyeron los que tardan más tiempo en ser diagnosticados ($p < 0.005$). De la misma manera, se encontró también una asociación con la gravedad de la enfermedad; las formas leves son las diagnosticadas en menor tiempo (24 meses) y las graves, en tiempos mayores ($p = 0.034$).

En cuanto a la gravedad y la clasificación por edad (Figura 5) se observaron diferencias en la presentación: las formas leves afectaron predominantemente a los lactantes, escolares y adolescentes y las formas moderada y grave, a los adultos ($p = 0.006$).

En cuanto a los fenotipos y la gravedad de la enfermedad, el fenotipo de inicio en la infancia que permanece en la niñez es predominantemente leve y el de inicio en la adolescencia-adulthood con eccema leve o moderado y eccema persistente se asoció a presentación grave ($p < 0.001$). El eccema grave y persistente en cualquier edad se asoció a forma grave (Figura 6).

La DA extrínseca se asoció con una forma grave ($p = 0.022$, Figura 7), pero esta no se asoció a la clasificación por edad ($p = 0.373$, Cuadro 5).

La gravedad de la DA se asoció a un estado de ansiedad y depresión que afectó principalmente a pacientes con DA grave ($p < 0.05$) y afectación ocular ($p < 0.001$).

Discusión

En nuestro país son limitadas las investigaciones sobre las características clínicas y demográficas de pacientes con DA; además, se carece de descripciones sobre el impacto de la enfermedad. Existen

Cuadro 2. Antecedentes de los pacientes con dermatitis atópica ($n = 187$)

	n	%
Antecedente familiar de dermatitis atópica		
Sí	52	27.8
No	127	67.9
Se desconoce	8	4.3
Heredofamiliares con DA (asma, rinitis o alergias)		
Sí	55	29.4
No	131	70.1
Se desconoce	1	0.5
Tipo de parto		
Vaginal	151	80.7
Cesárea	18	9.6
Se desconoce	18	9.6
Alimentación al seno materno		
Sí	156	83.4
No	31	16.6

DA = dermatitis atópica.

artículos sobre las características de la DA como las de Rodríguez Orozco,¹² Bedolla Barajas¹³ y Herrera,¹⁴ en las cuales se utilizaron encuestas.

En la investigación de Rodríguez Orozco¹² se reportó una prevalencia de la DA de 10.1 % en niños y de 5.4 % en adolescentes de 11 a 16 años. Bedolla Barajas¹³ aplicó 9578 encuestas ISAAC a padres de niños entre seis y 12 años de edad en Morelia, Michoacán, y reportó una prevalencia de 3 %. Recientemente, Herrera¹⁴ dio a conocer los resultados de una encuesta electrónica que realizó a dermatólogos, alergólogos y pediatras sobre los criterios diagnósticos de DA. Estos trabajos tienen la limitante de que la información se obtuvo a través de encuestas y de un familiar en el caso de los estudios de Rodríguez Orozco¹² y Bedolla Barajas.¹³

En el presente trabajo se analizaron a 187 pacientes atendidos en la Clínica de Dermatitis Atópica, con un seguimiento mínimo de un año y en algunos de casos desde 2011, año en el que se creó la Clínica de Dermatitis Atópica en la Unidad de Es-

Cuadro 3. Factores asociados a la gravedad de la dermatitis atópica (n = 187)								
		Leve n = 108 (57.8 %)		Moderado n = 39 (20.8 %)		Grave n = 40 (21.4 %)		p
Edad (años)								
Media ± DE		14.4 ± 16.3		25.51 ± 22.8		25.3 ± 19.1		0.001
Rango (mínimo-máximo)		86 (1-87)		80 (2-82)		80 (2-82)		
Evolución (meses)								
Media ± DE		6.93 ± 32.07		6.26 ± 14.68		31.9 ± 68.51		0.004
Rango (mínimo-máximo)		300(0-300)		72 (0-72)		360 (0-300)		
		n	%	n	%	n	%	
Sexo								
Masculino		46	24.6	24	12.8	28	15.0	0.005
Femenino		62	33.2	15	8.0	12	6.4	
Tipo de paciente								
Militar		2	1.1	3	1.6	7	3.7	0.002
Derechohabiente		106	56.7	36	19.2	33	17.6	
Antecedente familiar de DA*								
Sí		28	15.1	9	4.8	18	9.50	0.054
No		78	42.2	30	16.0	22	11.9	
Antecedente familiar con DA asma, rinitis o alergias.								
Sí		14	7.5	3	1.6	10	5.40	0.572
No		94	50.3	36	19.2	30	16.0	
Tipo de parto*								
Vaginal		89	52.70	29	17.20	33	19.50	0.568
Cesárea		12	7.10	4	2.40	2	1.20	
Alimentación al seno materno*								
Sí		92	49.20	31	16.6	33	17.60	0.703
No		16	8.60	8	4.2	7	3.70	
Antecedente de asma*								
Sí		7	3.80	6	3.2	12	6.50	0.001
No		99	53.80	33	17.6	27	14.70	
Antecedente de rinitis*								
Sí		10	5.50	5	2.70	7	3.80	0.339
No		96	52.50	34	18.60	31	16.90	
Antecedente de alergias*								
Si		8	4.40	2	1.10	10	5.50	0.004
No		97	53.0	37	20.20	29	15.80	
Antecedente de conjuntivitis alérgica*								
Sí		7	3.80	6	3.2	14	7.60	< 0.001
No		99	53.80	33	17.6	25	13.60	
*Se calculó sobre el número de pacientes que tenían disponible la información.								

*Se calculó sobre el número de pacientes que tenían disponible la información.

pecialidades Médicas, de la Secretaría de la Defensa Nacional. La necesidad de una clínica para la atención de pacientes con DA surgió por el incremento de los pacientes que requieren atención multidisciplinaria, ya que en la mayoría de los casos con DA grave descontrolada que llevan varios años con la enfermedad suelen dejar de asistir a su consulta, presentan poco apego al tratamiento e, incluso, abandonan el seguimiento. La atención en una clínica con recursos humanos formados para atender esta problemática es motivante para los pacientes.

En esta investigación, para el diagnóstico se utilizaron los criterios del grupo de trabajo del Reino Unido, coloquialmente conocidos como criterios de Williams, que pueden aplicarse en cualquier nivel

de atención. En el inicio de la creación de la Clínica de Dermatitis Atópica se comparó el diagnóstico de DA con la aplicación de los criterios de Hanifin y Rajka *versus* con los criterios de Williams, en un grupo de 100 pacientes pediátricos. Se observó que hasta en 20 % de los pacientes, los diagnósticos de DA con criterios de Hanifin y Rajka correspondieron a pitiriasis alba o queratosis pilar.* Los criterios de Williams corresponden a un refinamiento de los extensos criterios de Hanifin y Rajka, además de que pueden ser aplicados por los médicos de primer contacto, requieren menos tiempo y su revisión resulta más práctica para los pacientes.

El retraso del diagnóstico implica un retraso en el tratamiento, incluso en las medidas básicas

Cuadro 4. Características clínicas de los pacientes con Dermatitis Atópica y su asociación con la gravedad de la enfermedad (n = 186)

	Leve n = 108 (58 %)		Moderado n = 39 (21 %)		Grave n = 39 (21 %)		p
	n	%	n	%	n	%	
Clasificación por edad							
Lactante	45	24.2	12	6.4	5	2.7	0.006
Escolar	42	22.6	13	6.9	15	8.1	
Adolescente	8	4.3	3	1.6	5	2.7	
Adulto	13	7.0	11	5.9	14	7.5	
Clasificación por IgE*							
Extrínseca	60	33.1	21	11.6	30	16.6	0.022
Intrínseca	47	26.0	16	8.80	7	3.90	
Clasificación por fenotipo*							
Inicio en la infancia, permanece en la niñez	65	35.3	15	8.0	7	3.80	< 0.001
Inicio en la infancia, eccema grave persistente	0	0.0	1	0.5	4	2.20	
Inicio en la adolescencia-adultez, eccema leve-moderado	8	4.30	6	3.2	3	1.60	
Inicio en la adolescencia-adultez, eccema grave persistente	2	1.10	2	1.1	6	3.30	
Otra	31	16.8	15	8.0	19	10.3	

*Se calculó sobre el número de pacientes que tenían disponible la información.

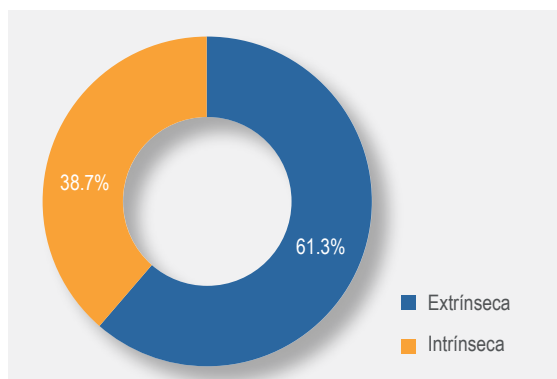


Figura 3. Características clínicas, clasificación por IgE (n = 181).

de atención a la piel que deben realizarse independientemente de la gravedad. En esta investigación se demostró que el tiempo de diagnóstico fue amplio, desde meses hasta años, por lo que la barrera cutánea se deterioró debido a la falta de uso de emolientes, cuyo uso fue subestimado por el paciente. La Clínica de Dermatitis Atópica ha permitido demostrar que la educación del paciente es fundamental para el apego terapéutico y que debe ser individualizada en los pacientes con DA de moderada a grave, a quienes es necesario explicar la importancia de evitar factores exacerbantes y utilizar emolientes y ropa de algodón.

Para demostrar los beneficios del emoliente en un grupo de pacientes con DA de leve a moderada, en un estudio se utilizó en el hemicuerpo derecho un emoliente de marca indicado para DA y en el hemicuerpo izquierdo, una formulación magistral

similar a la formulación de marca; la mejoría en la hidratación y en la disminución del prurito en ambos hemicuerpos fue similar, lo que demostró que la aplicación del emoliente mejora los signos y síntomas de la DA.

La clinimetría utilizada hasta el 2015 fue la Scordad, sin embargo, debido a que los pacientes pueden presentar diferentes características clínicas por segmento corporal es difícil seleccionar una sola lesión en todo el cuerpo para establecer la gravedad. El EASI ofrece la evaluación por segmentos corporales y la posibilidad de sumar dos lesiones representativas para obtener un promedio en el mismo segmento, lo que hace que sea una escala más objetiva y exacta en la evaluación de la gravedad del paciente. La adición de una escala para medir el prurito permite una clara estratificación de la gravedad del paciente.

Disponer de una Clínica de Dermatitis Atópica ha permitido conocer más a los pacientes y que los brotes de la enfermedad pueden estar relacionados con factores externos como exposición a alérgenos o a estrés. El antecedente de la coexistencia de ansiedad y exacerbación de la DA sin presencia de alergia permite observar un fenotipo diferente de pacientes en los cuales el abordaje por el servicio de psicología o psiquiatría es fundamental. En las biopsias de piel con lesión y sin lesión de pacientes con DA extrínseca, los cambios histológicos son similares (infiltrado inflamatorio e hiperplasia), no así en los pacientes sin alergia y con ansiedad, en quienes solo la piel con lesión tiene cambios inflamatorios.

Debido al incremento en el número de pacientes en la Clínica de Dermatitis Atópica al ser un centro de referencia, en 2017 se iniciaron talleres de edu-

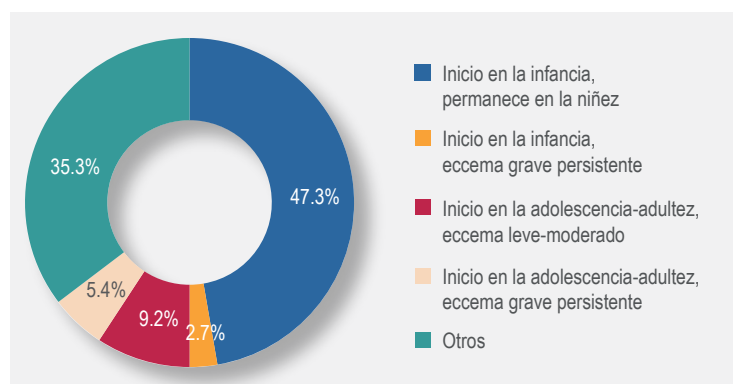


Figura 4. Características clínicas, clasificación por fenotipo (n = 184).

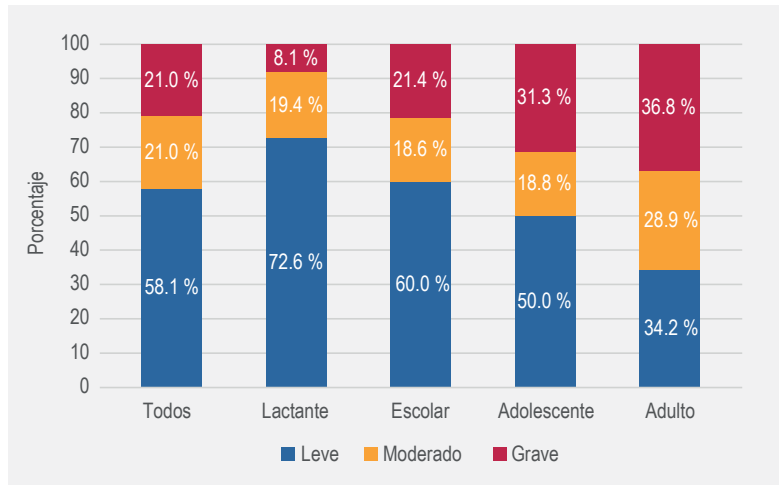


Figura 5. Gravedad de la dermatitis atópica y su clasificación por edad. Las formas graves predominaron en los adolescentes y adultos ($p = 0.006$).

cación terapéutica grupales con enfoque multidisciplinario, con la finalidad de educar a los pacientes y hacerlos participe de su enfermedad y de su tratamiento, quienes se organizaron para crear una red de apoyo. Contar con una población relativamente cautiva permite la mejora continua en relación con el diagnóstico, clasificación y tratamiento.

La DA es una enfermedad que puede afectar a un individuo en cualquier etapa de su vida y no solamente en la edad pediátrica, como se ha descrito en varios estudios. En esta investigación se observó también afectación en pacientes adultos mayores, similar a lo reportado por Howard Chu¹⁵ y Xin Wang,¹⁶ quienes reportaron pacientes con rango de

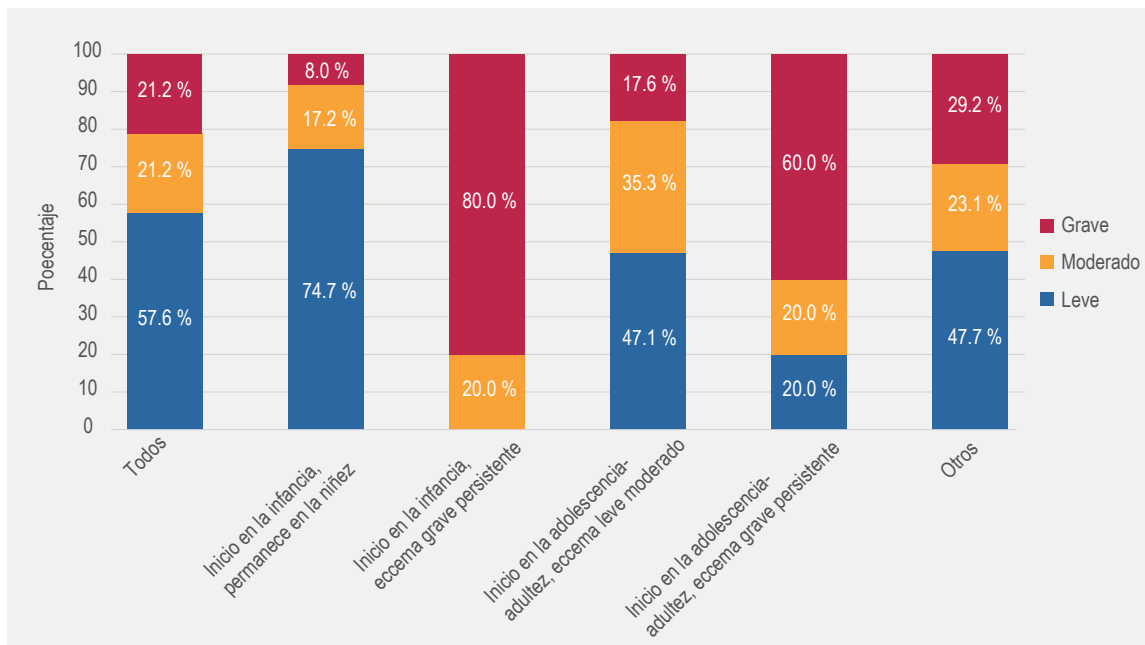


Figura 6. Gravedad de la dermatitis atópica y el fenotipo. Las formas graves predominaron en las formas persistentes ya sea de inicio en la infancia, o en la adolescencia y edad adulta ($p < 0.001$).

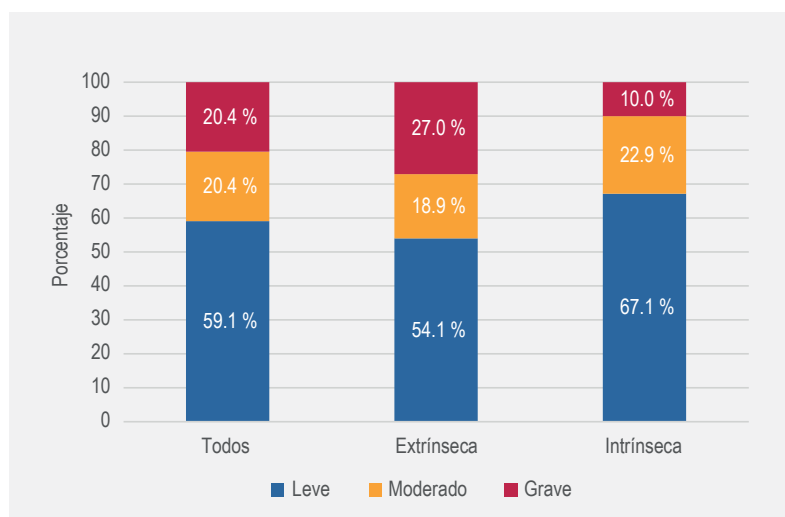


Figura 7. Gravedad de la dermatitis atópica y su clasificación por IgE. La clasificación por IgE se definió como > 200 UI/mL en extrínseca y valores de IgE < 200 UI/mL como intrínseca. La dermatitis atópica grave predominó en la clasificación extrínseca ($p < 0.022$).

edad hasta los 86 años. Similar a nuestro estudio, observamos que a los adultos mayores con DA les genera tranquilidad participar en talleres de educación terapéutica, como distractor y como herramienta; además, en ellos el prurito trastorna más el sueño debido a la tendencia a la depresión en muchos de ellos. Participar con otros pacientes con la misma enfermedad genera autoconfianza en el adulto mayor.

Globalmente, la afectación por sexo no mostró diferencias, lo cual fue similar a lo descrito por Howard Chu¹⁵ en una muestra de 5000 pacientes en quienes se observó una afectación de 51.8 % en los pacientes del sexo masculino. De igual manera, Xin Wang¹⁶ en una muestra de 9393 pacientes reportó una frecuencia de afectación de 53.1 % de los pacientes del sexo masculino.

El antecedente familiar de DA estuvo presente en los pacientes con DA moderada y grave en 20 y 50 %, respectivamente, así como los antecedentes familiares de asma, rinitis o alergias, en 29.4 %. En 2017, Howard Chu¹⁵ encontró comorbilidades alérgicas en 34.3 % de los pacientes.

Las poblaciones afectadas con formas leves fueron predominantemente pacientes jóvenes (niños y adolescentes) y con formas moderadas y graves, pacientes adultos, por lo que el fenotipo clínico y la gravedad se asociaron con el tiempo de diagnóstico. El fenotipo de DA de inicio en la infancia que permanecen en la niñez y el de inicio en la infancia con eccema grave persistente, así como las formas leves, fueron diagnosticadas en un tiempo promedio de

12 meses y las formas graves, en tiempos mayores. También se observó que el tiempo de diagnóstico disminuyó mientras más cerca se ubicara el centro de atención de la Clínica de Dermatitis Atópica, lo cual reflejó que la prontitud de la referencia.

En este punto hay que resaltar que el fenotipo del adulto es una entidad con poca sospecha clínica debido a que su presentación es diferente a la que estamos acostumbrados. Las características morfológicas de la DA del adulto constituyen las diferentes formas de presentación que se describen a continuación:

- Presentación clínica papular: lesiones papulares diseminadas en extremidades y tronco que se acompañan de prurito intenso; el diagnóstico diferencial debe realizarse con escabiasis o prurigo.
- Eccema en cuello, cara (párpados superiores e inferiores) y frente de forma bilateral y simétrica: el diagnóstico diferencial es con lupus cutáneo o dermatitis de contacto aerotransportada.
- Eccema de manos crónico no alérgico: el diagnóstico diferencial incluye la dermatitis por contacto hiperqueratósica y la psoriasis palmo-plantar.
- Eccema del pezón: se acompaña de prurito intenso con las diferentes formas de presentación del eccema (agudo, subagudo y crónico) y generalmente se acompaña de impétigo. Se presenta en hombres o mujeres.

Cuadro 5. Fenotipos prevalentes de acuerdo con la clasificación por edad

	Lactante n = 62 (33.2 %)		Escolar n = 71 (38.0 %)		Adolescente n = 16 (8.5 %)		Adulto n = 38 (20.3 %)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Clasificación por IgE									
Extrínseca	39	21.5	44	24.3	11	5.8	17	9.4	0.373
Intrínseca	22	12.2	25	13.8	5	2.7	18	9.9	
Clasificación por fenotipo									
Inicio en la infancia, perma- nece en la niñez	41	22.3	46	25.0	0	0.0	0	0.0	< 0.001
Inicio en la infancia, ecce- ma grave persistente	1	0.5	4	2.2	0	0.0	0	0.0	
Inicio en la adolescencia- adultez, eccema leve- moderado	1	0.5	1	0.5	8	4.3	7	3.8	
Inicio en la adolescencia- adultez, eccema grave persistente	0	0.0	0	0.0	4	2.1	6	3.3	
Otro	19	10.3	17	9.2	4	2.1	25	13.6	

- Eccema numular: se caracteriza clínicamente por la presencia de lesiones numulares muy pruriginosas localizadas en tronco y extremidades.

En todos los casos se observa xerosis generalizada y prurito intenso con una evolución de más de seis meses.

En esta investigación, al clasificar la DA por edad (lactante, escolar, adolescente y adulto) se observó que se limita la información cuando se diagnóstica por primera vez en adultos, sobre todo en pacientes > 60 años. Por lo anterior, se recomienda utilizar la descripción por edad al inicio de la enfermedad, como describe Thomas Bieber,¹⁷ con seis categorías:

- Inicio muy temprano (tres meses a los dos años).
- Inicio temprano (de dos y seis años).
- Inicio en la edad escolar (de seis a 14 años).
- Inicio en la adolescencia (de 14 y 18 años).
- Inicio en el adulto (de 20 a 60 años).
- Inicio muy tardío (> 60 años).

En esta investigación se incluyeron pacientes hasta de 87 años, por lo que se debe sospechar esta

dermatosis incluso en pacientes mayores de 60 años (Figura 8).

En este estudio se asoció el sexo masculino con la gravedad ($p = 0.005$). La DA extrínseca se asoció a forma grave, similar a lo reportado por Howard Chu,¹⁵ en 76.3 %.

Asimismo, también se asoció con comorbilidades principalmente alérgicas como la presencia de asma, el antecedente de alergia alimentaria y la con-

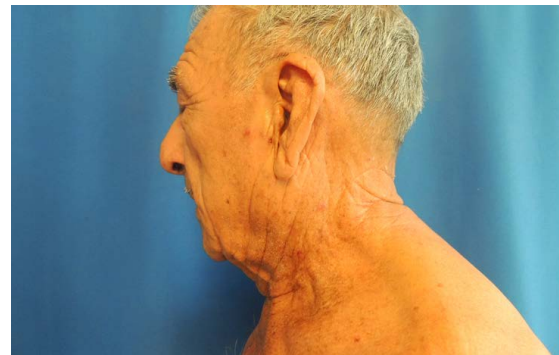


Figura 8. Dermatitis atópica del adulto variedad papular con la presencia de pápulas escoriadas en el cuello.

juntivitis alérgica. Leong,¹⁸ en su estudio de 10 077 pacientes con DA, demostró que hay una asociación entre asma, rinitis alérgica y alergia alimentaria en pacientes con DA moderada a grave. El antecedente de parto vaginal y de alimentación al seno materno no se asoció a la gravedad de la enfermedad, pero sí al antecedente de impétigo.

Se conoce que la colonización cutánea por *Staphylococcus aureus* es de 70 % en la piel lesionada y de 30 % en la piel sin lesión, colonización directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad, por lo que se espera que los pacientes más graves presenten más impétigo por *Staphylococcus sp.*¹⁹ Además del impétigo existen otras comorbilidades infecciosas asociadas a la DA, como infecciones por el virus de coxsackie, poxvirus del molusco contagioso y virus del papiloma humano.²⁰

La gravedad de la enfermedad se asoció a un estado de ansiedad y depresión principalmente en pacientes con DA grave.²¹ En una revisión sistemática y metaanálisis, en DA del adulto se encontró asociación con ansiedad, depresión, ideación suicida e intento suicida, con 44 y 36 % de estos dos últimos, respectivamente, en comparación con quienes no tienen DA.^{21,15,22} Los trastornos mentales en estos pacientes fueron más comunes en las mujeres.²³

La gravedad de la enfermedad se asoció a afectación ocular en forma similar a los hallazgos de Thyssen,²⁴ quien observó mayor riesgo de conjuntivitis, queratitis y queratocono en los pacientes con DA en comparación con la población general.

En cuanto a los fenotipos y la gravedad de la enfermedad, la DA de inicio en la infancia y que permanece en la niñez y la DA de inicio en la adolescencia-adulthood con eccema leve o moderado son predominantemente leves; los fenotipos graves y persistentes se asociaron a formas graves.

La complejidad propia de la enfermedad por la etnicidad, presencia o no de la mutación del gen de la filagrina, nivel de IgE sérica total y el mecanismo

molecular propio de cada individuo (endotipo)²⁵ se refleja en la existencia de diferentes subtipos y fenotipos clínicos basados en la edad y la cronicidad.

Conclusiones

La población pediátrica es la más afectada por la DA, sin embargo, la población adulta presenta con mayor frecuencia DA grave asociada a comorbilidades alérgicas y no alérgicas. La DA grave incrementa la carga de la enfermedad que repercute en la calidad de vida del paciente y cuidador, además del impacto social y económico que representa para las instituciones. Es necesario sospechar DA en pacientes adultos mayores de 60 años con presentaciones clínicas distintas a las habituales de la edad pediátrica.

La DA es una enfermedad sistémica que requiere un abordaje multidisciplinario por las especialidades de dermatología, alergología, psiquiatría/paidopsiquiatría, oftalmología y psicología, a fin de descartar, además de la afectación cutánea característica, afección ocular y de vías respiratorias que pueden estar acompañadas o no de alergias; además, se debe evaluar también el impacto psicológico o psiquiátrico propio de la enfermedad.

La educación terapéutica con enfoque multidisciplinario en el paciente con DA incrementa el apego a un plan terapéutico y fortalece la relación entre los diferentes especialistas que lo tratan.

Agradecimientos

Especialmente a la doctora Désirée Larenas Linne-mann, por la revisión y comentarios al escrito.

Conflicto de interés

No se recibió ningún apoyo ni financiamiento económico para la realización de esta investigación. La doctora Catalina Rincón Pérez es consultora y ponente para Laboratorios Abbvie, Novartis, Jansen, Sanofi y Pfizer. El resto de los autores no tienen conflicto de interés.

Referencias

1. Guía de Práctica Clínica Tratamiento de la Dermatitis Atópica. México: Secretaría de Salud; 2014. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
2. Rincón-Pérez C, Larenas-Linnemann D, Figueroa-Morales MA, Luna-Pech J, García-Hidalgo L, Macías-Weinmann, et al. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en adolescentes y adultos. Rev Alerg Mex. 2018;65(Supl 2):s1-s88. DOI: 10.29262/ram.v65i6.526

3. Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2017;35(4):354-359. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.03.007
4. Ungar B, Garcet S, Gonzalez J, Dhingra N, Correa da Rosa J, Shemer A, et al. An integrated model of atopic dermatitis biomarkers highlights the systemic nature of the disease. *J Invest Dermatol.* 2017;137(3):603-613. DOI: 10.1016/j.jid.2016.09.037
5. Williams HC, Jburney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The UK Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol.* 1994;131(3):406-416. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08532.x
6. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl 1):8-16. DOI: 10.1159/000370220
7. Yong AM-Y, Tay Y-K. Atopic dermatitis: racial and ethnic differences. *Dermatol Clin.* 2017;35(3):395-402. DOI: 10.1016/j.det.2017.02.012
8. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy.* 2018;73(6):1284-1293. DOI: 10.1111/all.13401
9. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(2):73-85. DOI: 10.1016/j.aller.2012.03.001
10. Singh P, Silverberg JI. Outpatient utilization patterns for atopic dermatitis in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2019;S0190-9622(19):30435-30439. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.03.021
11. Reglamento de la Ley General Investigación para la Salud de Salud en Materia de Investigación para la salud. México: Diario Oficial de la Federación; 2014. Ene 06. [Última reforma]. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
12. Rodríguez-Orozco AR, Núñez-Tapia RM. Prevalencia de dermatitis atópica en niños de 6 a 14 años de Morelia, Michoacán. *Rev Alerg Mex.* 2007;54(1):20-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17542251/>
13. Bedolla-Barajas M, Barrera-Zepeda AT, Morales-Romero J. Dermatitis atópica en niños escolares de Ciudad Guzmán, Mexico. Prevalencia y factores relacionados. *Rev Alerg Mex.* 2010;57(3):71-78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21255515/>
14. Herrera-Sánchez DA, Hernández-Ojeda M, Vivas-Rosales JJ. Estudio epidemiológico sobre dermatitis atópica en México. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(2):192-204. DOI: 10.29262/ram.v66i2.591
15. Chu H, Shin JU, Park CO, Lee H, Lee J, Lee KH. Clinical diversity of atopic dermatitis: a review of 5,000 patients at a single institute. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(2):158-168. DOI: 10.4168/aa.2017.9.2.158
16. Wang X, Shi X-D, Li L-F, Zhou P, Shen Y, Song Q. Prevalence and clinical features of adult atopic dermatitis in tertiary hospitals of China. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(11):e6317. DOI: 10.1097/MD.00000000000006317
17. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):S58-S64. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.008
18. Kok WL, Yew YW, Thng TGS. Comorbidities associated with severity of atopic dermatitis in young adult males: a national cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(7):652-656. DOI: 10.2340/00015555-3175
19. Totté JEE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SGMA. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(4):687-695. DOI: 10.1111/bjd.14566
20. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, Boguniewicz M, Russell JJ, Block JK, et al. Major comorbidities of atopic dermatitis: beyond allergic disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(6):821-838. DOI: 10.1007/s40257-018-0383-4
21. Møller-Rønne AT, Halling-Overgaard A-S, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3):448-456. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.03.017

22. Sandhu JK, Wu KK, Bui T-L, Armstrong AW. Association between atopic dermatitis and suicidality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(2):178-187. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.4566
23. Kauppi S, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K, Huilaja L. Adult patients with atopic eczema have a high burden of psychiatric disease: a Finnish nationwide registry study. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(7):647-651. DOI: 10.2340/00015555-3165
24. Thyssen JP, Toft PB, Halling-Overgaard A-S, Gislason GH, Skov L, Egeberg A. Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(2):280-286. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.03.003
25. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):1-11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.03

Obesity in adulthood is associated with the severity of asthma, but not with asthma control

La obesidad en adultos está asociada con la gravedad del asma, pero no con el control del asma

Martín Bedolla-Barajas,¹ Jaime Morales-Romero,² Juan Carlos López-Hernández,³
Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido,¹ Lourdes Fabiola García-Padilla,⁴ Martín Robles-Figueroa,³
Miriam Montserrat Flores-Razo¹

Abstract

Background: The impact of obesity on the severity of asthma continues to be a cause of controversy.

Objective: To compare the severity of asthma and asthma control in obese patients with non-obese patients.

Methods: A cross-sectional study which included 188 patients with asthma, of ≥ 18 years of age, who were selected consecutively. The patients were categorized and compared based on the presence or absence of obesity. In order to establish an association between variables, logistic regression analyses were performed.

Results: In total, 111/188 of the patients had obesity; these patients were older than those without obesity (35.9 ± 15.3 years vs. 44.4 ± 13.8 years, $p < 0.001$). No significant difference was observed in the groups regarding sex, total IgE serum concentration, peripheral blood eosinophil count, personal history of atopic diseases, frequency of allergic sensitization, hospitalization for asthma, and asthma control. Overall, obesity was significantly associated with moderate-severe asthma ($OR = 1.82$, $p = 0.047$), but not with asthma control ($p = 0.094$).

Conclusions: Our results suggest that patients with asthma and obesity are older and that their pulmonary function is worse, which is reflected in a greater level of severity of asthma.

Key words: Asthma; Obesity; Body mass index; Asthma control; Asthma severity

Este artículo debe citarse como: Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, López-Hernández JC, Bedolla-Pulido TR, García-Padilla LF, Robles-Figueroa M, Flores-Razo MM. La obesidad en adultos está asociada con la gravedad del asma, pero no con el control del asma. Rev. Alerg Mex. 2021;68(1):26-34

ORCID

Martín Bedolla-Barajas, 0000-0003-4915-1582; Jaime Morales-Romero, 0000-0002-1492-1797;
Juan Carlos López-Hernández, 0000-0003-3419-5160; Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido, 0000-0002-5292-0728;
Lourdes Fabiola García-Padilla, 0000-0001-8513-1613; Martín Robles-Figueroa, 0000-0003-3984-9928;
Miriam Montserrat Flores-Razo, 0000-0003-2479-3773

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

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

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

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



Resumen

Antecedentes: El impacto de la obesidad sobre la gravedad del asma continúa siendo motivo de controversia.

Objetivo: Comparar la gravedad y el control del asma entre pacientes con obesidad y sin obesidad.

Métodos: Estudio transversal que incluyó a 188 pacientes con asma, con edad ≥ 18 años, seleccionados consecutivamente. Los pacientes fueron categorizados y comparados de acuerdo con la presencia de obesidad o no. Para establecer asociación entre variables se realizó análisis de regresión logística.

Resultados: En total, 111 pacientes tenían obesidad; su edad fue mayor que la de los pacientes sin obesidad (35.9 ± 15.3 años *versus* 44.4 ± 13.8 años, $p < 0.001$). No se observó diferencia significativa entre los grupos respecto a sexo, concentración sérica total de IgE, número de eosinófilos en sangre periférica, historia personal de enfermedad atópica, frecuencia de sensibilización alérgica, hospitalización por asma y control del asma. En general, la obesidad se asoció significativamente con el asma moderada o grave (RM = 1.82, $p = 0.047$), pero no lo hizo con el control del asma ($p = 0.094$).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que los pacientes con asma y obesidad tienen mayor edad y peor función pulmonar, la cual se refleja en mayor gravedad del asma.

Palabras clave: Asma; Obesidad; Índice de masa corporal; Control del asma; Gravedad del asma

Correspondencia: Martín Bedolla Barajas. drmbedbar@gmail.com

Recibido: 2020-06-01

Aceptado: 2021-04-30

DOI: 10.29262/ram.v68i1.756

Abreviaturas y siglas

CVF, capacidad vital forzada

GINA, Global Initiative for Asthma

IMC, índice de masa corporal

VEF₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Introducción

La obesidad ocasiona múltiples alteraciones en la función pulmonar: produce reducción en la distensibilidad (*compliance*) de la vía aérea, de los volúmenes pulmonares y del diámetro de las vías aéreas,^{1,2,3} así como cambios en las respuestas inmunológica y metabólica.⁴

Existen diversos modos de evaluar la gravedad del asma y su relación con la obesidad. Uno de ellos implica la función respiratoria; sin embargo, hasta el momento, los hallazgos son inconsistentes, pues se han observado modificaciones en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁), la capacidad vital forzada (CVF) la relación VEF₁/CVF o en la combinación de ellos.^{5,6,7,8}

De la mano de este método, se realiza la categorización de la gravedad del asma de acuerdo con

los lineamientos propuestos por Global Initiative for Asthma (GINA), pero de nueva cuenta, los resultados son discrepantes.^{5,9,10,11,12,13} La gravedad del asma también puede ser determinada por la historia de hospitalizaciones por asma durante el año previo; en ese sentido, este elemento parece ser el más consistente, al no guardar asociación con la obesidad.^{10,12,13,14}

Aunque algunos estudios encontraron un efecto desfavorable de la obesidad en el control del asma,^{15,16,17} otros no han podido confirmar esta relación.^{7,18}

México es uno de los países con mayor número de habitantes con problemas de exceso de peso, más de 75% de la población adulta padece de sobrepeso u obesidad;¹⁹ aunado a ello, el número de estudios encaminados a evaluar la influencia de la obesidad sobre el asma son escasos en el país. Con estos antecedentes en mente, es pertinente continuar indagando

sobre dicho problema para contribuir a esclarecer este dilema. Nuestro objetivo primordial fue comparar la gravedad y el control del asma en un grupo de pacientes con obesidad con otro sin obesidad.

Métodos

Se realizó un estudio transversal comparativo de sujetos con asma, agrupados conforme la presencia o ausencia de obesidad, quienes fueron comparados respecto al control y gravedad del asma.

Los pacientes fueron reclutados consecutivamente del servicio de alergia e inmunología clínica de un hospital-escuela. Se incluyeron adultos con edad ≥ 18 años, con asma y en quienes la espirometría forzada mostró cambios compatibles con un patrón obstructivo reversible. Con el objetivo de evaluar el papel que desempeña la obesidad en el asma, se excluyeron pacientes con sobrepeso (índice de masa corporal (IMC) > 25 y < 30 kg/m²) o con bajo peso (IMC < 18.5 kg/m²), así como aquellos con historia pasada o actual de tabaquismo.

Se definió como asma a la presencia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, que varían de intensidad y a lo largo del tiempo; acompañados de una limitación del flujo aéreo espiratorio variable.²⁰

La gravedad del asma se hizo siguiendo los lineamientos propuestos por GINA, que clasifican al asma en intermitente, leve persistente, moderada persistente o grave persistente; para este estudio solamente fueron consideradas las categorías persistentes.²¹

El índice de masa corporal (IMC) fue obtenido al dividir el peso del sujeto en kilogramos entre la estatura al cuadrado expresado en metros; se consideró asma sin obesidad cuando el IMC fue 18.5 a 25 kg/m² y obesidad cuando el IMC fue ≥ 30 kg/m².

Tanto el peso como la estatura fueron medidos en una báscula-estadímetro de precisión marca Nuevo León modelo 220, bajo condiciones estandarizadas.

Para determinar el control del asma se utilizó un instrumento previamente validado (ACT, Asthma Control Test),²² que incluye una serie de preguntas contestadas por el paciente, agrupadas en cinco dominios (limitación de las actividades de la vida diaria, disnea, síntomas nocturnos, uso de terapia de rescate y percepción de autocontrol); cada dominio otorga una puntuación que va de 1 (pobre control) a 5 (mejor control); la puntuación máxima posible

es de 25 puntos y una puntuación ≥ 20 indica que el asma está controlada.

Las pruebas de función pulmonar se realizaron con un espirómetro Jaeger® Master Screen-Body PFT (CareFusion, Baesweiler, Alemania) previamente calibrado. Los pacientes recibieron indicaciones de no administrar broncodilatadores de corta acción o broncodilatadores de larga acción al menos ocho horas y 12 horas, respectivamente, antes del procedimiento. Acto seguido, se administró salbutamol (0.4 mg) por inhalación; 15 minutos después, las espirometrías fueron nuevamente repetidas. Se consideró reversibilidad de la obstrucción cuando el VEF₁ se incrementó más de 12 % y más de 200 mL.²³ Para este estudio, los valores de función pulmonar predichos utilizados fueron los proporcionados por The Third National Health and Nutrition Examination Survey, que están preestablecidos en el mismo equipo.

El estado alérgico del asma fue determinado por la presencia de al menos un prueba cutánea positiva a alguno de los alérgenos probados. La actividad física de determinó por la respuesta afirmativa a la pregunta: ¿participas en actividades físicas como caminar, correr, nadar, ejercicios de gimnasia o juegos de pelota, por lo menos durante 20 minutos?

La cuantificación de IgE sérica total se determinó por la técnica de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas (AccessTotal IgE®, Beckman Coulter) y los eosinófilos en sangre periférica fueron cuantificados por citometría de flujo (CELL-DYN Ruby™, Abbott Diagnostics Division, IL, Estados Unidos).

Esta investigación contó con la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital. Cada uno de los participantes firmó un consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva mediante frecuencias, porcentajes, medias y medianas. Al comparar el grupo sin obesidad *versus* grupo con obesidad, se utilizaron las pruebas t de Student (variables continuas con distribución normal), chi cuadrada (variables cualitativas) o U de Mann-Whitney (variables continuas con distribución libre). Una prueba de Kolmogorov-Smirnov sirvió para el contraste de normalidad de las variables cuantitativas. La magnitud de la asociación entre la gravedad del asma y el control del asma (variables dependientes) con las categorías obesidad, edad y sexo (covariadas) se estimó

mediante razón de momios (RM), calculado a través de regresión logística binaria. Los procedimientos estadísticos fueron realizados en el programa SPSS (IBM, Nueva York, Estados Unidos) versión 20.0.

Resultados

Se incluyeron 188 sujetos con asma, 111 pacientes (59%) con obesidad y 77 sin obesidad; del total de la muestra, 74% fueron mujeres y la edad promedio fue 35.1 ± 14.5 años.

En el Cuadro 1 se muestra una comparativa de los grupos: solamente se observó diferencia significativa en la edad y el IMC, que fueron mayores en el grupo con obesidad (45 *versus* 33 años, $p < 0.001$; 33 *versus* 23, $p < 0.001$, respectivamente).

Las media y mediana de la puntuación del ACT fueron menores en el grupo con obesidad, en relación con el grupo sin obesidad (Cuadro 2). En general, el conjunto de los sujetos con obesidad mostró:

- Menor puntuación en la prueba ACT.
- Menor CVF predicho y menor VEF_1 predicho en las pruebas basales de función pulmonar; en las pruebas posbroncodilatador de corta acción mostraron menor CVF, VEF_1 y menores valores predichos en la relación VEF_1/CVF .
- Dentro la clasificación de GINA, los pacientes con obesidad presentaron mayor grado de gravedad.

Cuadro 1. Características clínicas de la población de estudio

	Obesidad		p*
	Sí (n = 111)	No (n = 77)	
Edad en años, mediana (P_{25} - P_{75})	45 (35-53)	33 (23-47)	< 0.001
Sexo femenino, n (%)	90 (81.1)	57 (74.0)	0.249
Estado nutricional			
Peso en kg (media $\pm$ DE)	88.6 $\pm$ 14.6	61.30 $\pm$ 12.5	< 0.001
Estatura en cm (media $\pm$ DE)	160.1 $\pm$ 7.8	161.1 $\pm$ 15.0	0.548
IMC (kg/m ²), mediana (P_{25} - P_{75})	33 (31 - 36)	23 (21 - 24)	< 0.001
Comorbilidad atópica, n (%)			
Rinitis alérgica	71 (64.0)	59 (76.6)	0.065
Alergia a medicamentos	23 (20.7)	16 (20.8)	0.992
Alergia a alimentos	14 (12.6)	7 (9.1)	0.451
Dermatitis atópica	4 (3.6)	2 (2.6)	0.999
Asma alérgica	82 (73.9)	57 (74.0)	0.981
Realización de actividad física, n (%)	58 (52.3)	43 (55.8)	0.627
Biomarcadores			
Eosinófilos (células/mm ³), mediana (P_{25} - P_{75})	300 (130-580)	335 (182-530)	0.977
IgE (UI/mL), mediana (P_{25} - P_{75})	158 (58-405)	142 (67-471)	0.595

*El valor de p fue obtenido por la prueba t de Student (medias), chi cuadrada (proporciones), U de Mann-Whitney (medianas).
IMC = índice de masa corporal, P_{25} - P_{75} = percentil 25-percentil 75, DE = desviación estándar.

Finalmente, a través de los análisis multivariados se observó que la obesidad se asoció significativamente con el asma moderada-grave, $RM = 1.82$, $p = 0.047$ (Cuadro 3), pero no lo hizo con el control del asma, $p = 0.094$ (Cuadro 4).

Discusión

Este estudio muestra que los pacientes con asma y obesidad tienen mayor edad y menor función pulmonar, lo cual se vio expresado como mayor gravedad del asma.

En nuestro estudio, la edad estuvo fuertemente ligada a la relación asma-obesidad. Creemos que este suceso puede ser explicado parcialmente por el

hecho de que conforme se incrementa la edad, también se incrementa la prevalencia de la obesidad.¹⁹ Así, las repercusiones clínicas que tiene el tejido adiposo sobre las vías respiratorias tendrían mayor probabilidad de manifestarse al incrementarse la edad. Ha sido mostrado que la ganancia de peso incrementa con la edad o la duración del asma.²⁴ Entre las repercusiones de la obesidad sobre el asma, tenemos a las alteraciones en la función pulmonar, cambios en las vías respiratorias, cambios en la función del sistema inmune y del sistema metabólico, entre otros.⁴ Sin embargo, no es claro cuál de ellos es clínicamente más relevante. Así, la relación que guarda la edad con la obesidad en los pacientes con

Cuadro 2. Gravedad del asma de acuerdo al estado nutricional

	Obesidad		p*
	Sí n = 111	No n = 77	
ACT			
Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	15 (11 - 20)	18 (13 - 22)	0.046
Puntuación ≥ 20, n (%)	33 (29.7)	32 (41.6)	0.094
Hospitalización por asma, n (%)	37 (33.3)	20 (26.0)	0.280
Pruebas de función pulmonar, porcentaje del predicho			
Prebroncodilatador			
CVF, % predicho	85.0 ± 18.7	94.9 ± 15.4	< 0.0001
VEF ₁ , % predicho	71.6 ± 18.4	79.3 ± 18.0	0.005
VEF ₁ /CVF %, predicho	68.5 ± 10.1	70.0 ± 10.6	0.351
Posbroncodilatador			
CVF % predicho	93.9 ± 17.8	101.9 ± 17.6	0.003
VEF ₁ % predicho	84.6 ± 17.7	93.5 ± 17.9	0.001
VEF ₁ /CVF % predicho	73.3 ± 9.4	76.0 ± 9.9	0.061
Clasificación de gravedad, n (%)			0.010
Leve intermitente	37 (33.3)	39 (50.6)	
Moderada intermitente	45 (40.5)	30 (39.0)	
Grave intermitente	29 (26.1)	8 (10.4)	

ACT = Asthma Control Test, DE = desviación estándar, CVF = capacidad vital forzada, VEF₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, GINA = Global Initiative for Asthma, P_{25} - P_{75} = percentil 25-percentil 75.

*El valor de p fue obtenido por la prueba t de Student (media), chi cuadrada (proporciones) y U de Mann-Whitney (medianas).

asma es consistente con lo mostrado en investigaciones previas.^{5,11,14,18,25}

Notoriamente, nuestros pacientes con obesidad tuvieron mayor afectación de la función respiratoria, que su contraparte sin obesidad. Característicamente, los sujetos con obesidad, pero sin asma, muestran limitaciones en el flujo aéreo; sin embargo, esta reducción es típicamente simétrica, pues la relación VEF₁/CVF suele mantenerse sin cambios.¹ En nuestro caso, dicha relación se vio considerablemente modificada en ambos grupos.

Aunque las afectaciones que produce la obesidad sobre la fisiología respiratoria parecen ser constantes,^{1,2,3} los efectos que tiene sobre el asma parecen no ser tanto. Diversos estudios previos han dado cuenta de las variaciones en la función respiratoria que pueden ser apreciadas en la relación asma-obesidad.^{5,6,7,8} Similarmente, cuando la gravedad del asma se estima a través de los lineamientos propuestos por GINA, los resultados son inconsistentes: en tanto algunos estudios dan cuenta de una asociación entre la obesidad y el asma,^{9,10,11,12} otros tantos no lo hacen.^{5,7,13} En resumen, con este estudio demostramos que los pacientes con asma y obesidad tienen un perfil de función pulmonar diferente al de su contraparte sin obesidad. Por otro lado, dada la

transversalidad de nuestro estudio, desconocemos si el grupo de pacientes con obesidad mantendrán el mismo grado de gravedad aun después del uso de medicación para el control del asma.

La asociación entre el control del asma y la obesidad ha sido mostrada en diversos estudios, sin embargo, hasta el momento los resultados han sido inconsistentes. Por ejemplo, un estudio en 90 pacientes con asma mostró que conforme se incrementaba el diámetro de la cintura y la relación cintura-estatura, el control del asma (determinado a través de ACT) disminuía de manera significativa.¹⁶ En otro estudio, los pacientes con asma y obesidad tuvieron una probabilidad casi tres veces mayor de tener asma no controlada, en comparación con los pacientes con asma sin obesidad.¹⁵ Recientemente un estudio en China, mostró que un predictor de falta de control del asma era la obesidad.¹⁷

Por otro lado, las investigaciones que han fallado en demostrar tal asociación también son diversas: en Brasil, por ejemplo, no obstante que una gran cantidad de los pacientes analizados tuvieron obesidad, este suceso no se relacionó significativamente con el control del asma.⁷ Notoriamente, Clerisme-Beaty *et al.*, a través de un estudio transversal, observaron que la obesidad no estaba asociada con peor

Cuadro 3. Factores asociados a pacientes adultos con asma moderada-grave

	Modelo I			Modelo II		
	RM	IC 95 %	p	RM	IC 95 %	p
Obesidad						
No	1			1		
Sí	1.55	0.83-2.89	0.165	1.82	1.01-3.29	0.047
Sexo						
Mujer	1					
Hombre	0.56	0.27-1.13	0.105	—	—	0.119
Edad	1.02	0.99-1.04	0.144	—	—	0.166

RM = razón de momios obtenida por regresión logística binaria. Todas las variables fueron introducidas de manera dicotómica, con excepción de la edad, la cual se introdujo de manera continua.

Modelo I = se utilizó el método *Enter*. Las variables fueron introducidas en un solo bloque sin condiciones.

Modelo II = se utilizó el método *Forward (conditional)*. Las variables fueron introducidas en varios pasos. Se excluyeron del modelo las variables no significativas.

IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %.

control del asma, a pesar de haber utilizado cuatro cuestionarios validados para evaluar el control del asma.¹⁸ En ese sentido, nuestros resultados son consistentes con la falta de relación entre la obesidad y el control del asma; probablemente, alteraciones en la percepción de los síntomas del asma influyeron en ello.¹² También pudo deberse a que la población analizada en nuestro estudio estuvo constituida por pacientes que estaban recibiendo atención por asma por primera vez y que la mayor parte de las ocasiones no tenían un tratamiento controlador de base (resultados no mostrados).

En nuestra investigación, el papel del sexo sobre la relación asma y obesidad no mostró asociación significativa. En este sentido, los resultados de investigaciones previas también han sido inconsistentes.^{7,14,26} Aunque en nuestro país, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19,¹⁹ la prevalencia de obesidad en personas adultas es significativamente mayor en las mujeres que en los hombres (40 % *versus* 30 %), al tomar en cuenta nuestros resultados parece que este hecho no es factor relevante de la relación asma y obesidad. Así, se requieren un mayor número de estudios para aclarar este dilema.

Un modo de evaluar la gravedad es la historia personal de hospitalización por asma durante el año

previo. Nuestros hallazgos muestran que los pacientes con obesidad no manifestaron mayor frecuencia de hospitalizaciones por este motivo, al ser comparados con los adultos sin obesidad. Esta conducta es consistente a la observada en otros estudios.^{10,12,13,14} Sin embargo, existe un estudio realizado en Estados Unidos en adultos con asma y edad > 35 años: se observó que los sujetos con obesidad tuvieron una probabilidad hasta cinco veces mayor de ser ingresados en el hospital a causa del asma en el año previo; los argumentos empleados para explicar este suceso no fueron claros.¹⁵

Ante la posibilidad de influir en la obesidad, se decidió introducir en el análisis multivariado a la actividad física como covariable para ajustar la asociación entre la obesidad y el control y gravedad del asma, a pesar de no haber observado diferencia estadísticamente significativa entre los grupos desde el análisis univariado; sin embargo, no encontramos evidencia de asociación. Hallazgos recientes, obtenidos a través de un metaanálisis, mostraron que los sujetos con niveles altos de actividad física podrían tener menor riesgo de desarrollar asma.²⁷

En nuestro estudio existen varias limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. La más relevante tiene que ver con la falta de se-

Cuadro 4. Factores asociados a control del asma.

	Modelo I			Modelo II		
	RM	IC 95 %	p	RM	IC 95 %	p
Obesidad						
No	1			1		
Sí	1.80	0.95 – 3.41	0.072	—	—	0.094
Sexo						
Mujer	1			1		
Hombre	0.95	0.46 – 1.98	0.898	—	—	0.759
Edad	0.99	0.97 – 1.01	0.441	—	—	0.781

RM = razón de momios obtenida por regresión logística binaria. Todas las variables fueron introducidas de manera dicotómica, con excepción de la edad, la cual se introdujo de manera continua.

Modelo I = se utilizó el método *Enter*. Las variables fueron introducidas en un solo bloque sin condiciones.

Modelo II = se utilizó el método *Forward (conditional)*. Las variables fueron introducidas en varios pasos. Se excluyeron del modelo las variables no significativas.

IC 95% = intervalo de confianza de 95 %.

cuencia temporal de los datos obtenidos, pues estos se midieron transversalmente, lo que no permite establecer causalidad. Por otro lado, al tratarse de pacientes que recibían atención por primera vez en un servicio de alergología, no se pudo determinar la influencia del uso previo de medicamentos controladores del asma sobre la asociación asma-obesidad, pues la gran mayoría de ellos utilizaba solamente medicamentos de rescate para el control de los síntomas del asma. Finalmente, también se debe considerar que no se evaluó la influencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico ni del síndrome de apnea

obstructiva del sueño, entre otros, sobre la relación asma-obesidad.

Conclusiones

En resumen, nuestro estudio pone de manifiesto que los pacientes con asma y obesidad tienen mayor gravedad del asma, lo que puede representar un reto terapéutico, pues no solamente será necesario utilizar una terapia con medicamentos más agresiva, también será conveniente recomendar que algunas modificaciones dietéticas y en la práctica de actividad física podrían contribuir al mejor control del asma.

Referencias

1. Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):420-425. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol18issue6/2.pdf>
2. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley R, Beuther DA, et al. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7(5):325-335. DOI: 10.1513/pats.200903-013ST
3. Novosad S, Khan S, Wolfe B, Khan A. Role of obesity in asthma control, the obesity-asthma phenotype. *J Allergy (Cairo)*. 2013;2013:538642. DOI: 10.1155/2013/538642
4. Baffi CW, Winnica DE, Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Res Pract*. 2015;1:1. DOI: 10.1186/s40733-015-0001-7
5. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med*. 2006;100(4):648-657. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.08.001
6. Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet LP. Obesity and asthma: a specific phenotype? *Chest*. 2008;134:317-323. DOI: 10.1378/chest.07-295
7. Carra-Forte G, Maltz-Grutski D, Millán-Menegotto S, Petrik-Pereira R, Roth-Dalcin PT. Prevalence of obesity in asthma and its relations with asthma severity and control. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2013;59(6):594-599. DOI: 10.1016/j.ramb.2013.06.015
8. Vermette A, Boulay ME, Boulet L-P. Discrepancies between asthma control criteria in asthmatic patients with and without obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(9):1854-1860. DOI: 10.1002/oby.21568
9. Tavasoli S, Heidarnazhad H, Kazemnejad A, Miri S. Association between asthma severity and obesity in two asthma clinics in Tehran. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2005;4(4):179-183. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/6504893_Association_between_Asthma_Severity_and_Obesity_in_Two_Asthma_Clinics_in_Tehran/fulltext/0e5fdd64f0c404bcbfb2972f/Association-between-Asthma-Severity-and-Obesity-in-Two-Asthma-Clinics-in-Tehran.pdf
10. Taylor B, Mannino D, Brown C, Crocker D, Twum-Baah N, Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax*. 2008;63(1):14-20. DOI: 10.1136/thx.2007.082784
11. Maalej S, Yaacoub Z, Fakhfekh R, Yaalaoui S, Kheder AB, Drira I. Association of obesity with asthma severity, control and quality of life. *Tanaffos*. 2012;11(1):38-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4153179/pdf/Tanaffos-11-038.pdf>
12. Labor M, Popović-Grle S, Labor S, Jurić. Asthma control in obesity-associated asthma phenotype in East Croatia. *Med Glas (Zenica)*. 2014;11(1):49-57.
13. Vortmann M, Eisner MD. BMI and health status among adults with asthma. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:146-152. DOI: 10.1038/oby.2007.7

14. Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, Boulet L-P, McIvor RA, Fitzgerald JM, et al. A comparison of obese and nonobese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction. *Chest*. 2010;137(6):1316-1323. DOI: 10.1378/chest.09-2491
15. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):507-511. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.024
16. Lv N, Xiao L, Camargo CA, Wilson SR, Buist AS, Strub P, et al. Abdominal and general adiposity and level of asthma control in adults with uncontrolled asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(8):1218-1224. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201405-214OC
17. Zhong N, Lin J, Zheng J, Lai K, Xie C, Tang K-J, et al. Uncontrolled asthma and its risk factors in adult Chinese asthma patients. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10(6):507-517. DOI: 10.1177/1753465816663978
18. Clerisme-Beaty EM, Karam S, Rand C, Patino CM, Bilderback A, Riekert KA, et al. Does higher body mass index contribute to worse asthma control in an urban population? *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):207-212. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.034
19. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: resultados nacionales. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf
20. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, Fernández-Vega M, del Río-Navarro BE, et al. Guía Mexicana del Asma 2017. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(Supl 1):s111-s128. DOI: 10.29262/ram.v64i0.272
21. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. EE. UU.: Global Initiative for Asthma; 2006. Disponible en: https://www.who.int/respiratory/asthma/GINA_WR_2006_copyright%5B1%5D.pdf
22. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59-65. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.09.008
23. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805
24. Çelebi-Sözener Z, Aydın Ö, Mungan D, Mısırlıgil Z. Obesity-asthma phenotype: Effect of weight gain on asthma control in adults. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(4):311-317. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3949
25. Thomson CC, Clark S, Camargo CA, MARC Investigators. Body mass index and asthma severity among adults presenting to the emergency department. *Chest*. 2003;124(3):795-802. DOI: 10.1378/chest.124.3.795
26. Wang L, Wang K, Gao X, Paul TK, Cai J, Wang Y. Sex difference in the association between obesity and asthma in U.S. adults: findings from a national study. *Respir Med*. 2015;109(8):955-962. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.06.001
27. Eijkemans M, Mommers M, Draaisma JM, Thijs C, Prins MH. Physical activity and asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(12):e50775. DOI: 10.1371/journal.pone.0050775

Hypersensitivity to β -lactam antibiotics: algorithms of management and desensitization as a vital therapeutic alternative

Hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos: algoritmos de manejo y desensibilización como alternativa terapéutica vital

Ricardo Cardona,¹ Luis Santamaría,¹ Liliana Guevara-Saldaña,¹ Ana Calle¹

Abstract

Hypersensitivity reactions can be complex and life-threatening to patients, especially when drugs such as β -lactam antibiotics are involved. To this day, there are diagnostic algorithms and mobile applications that improve the clinical approach, as well as laboratory tests and more specialized procedures, such as skin tests and controlled exposure tests; which are useful for identifying the drug involved and for selecting safe and effective therapeutic alternatives. For several years, the desensitization procedure has been positioned as a vital tool for clinical allergists and for their patients, and it is key to improving clinical outcomes such as survival and quality of life.

Key words: Hypersensitivity reactions; β -lactams; Adverse drug reactions

Este artículo debe citarse como: Cardona R, Santamaría L, Guevara-Saldaña L, Calle A. Hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos: algoritmos de manejo y desensibilización como alternativa terapéutica vital. Rev Alerg Mex. 2021;68(1):35-47

ORCID

Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413; Luis Santamaría, 0000-0001-8709-7383;
Liliana Guevara-Saldaña, 0000-0002-9558-3952; Ana Calle, 0000-0003-1126-0628

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

Correspondencia: Ricardo Cardona. rcv2016udea@gmail.com

Recibido: 2021-02-21

Aceptado: 2021-03-17

DOI: 10.29262/ram.v68i1.892



Resumen

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser complejas y poner en peligro la vida de los pacientes, más cuando se involucran medicamentos como los antibióticos betalactámicos. A la fecha, se dispone de algoritmos diagnósticos y aplicaciones móviles que facilitan el abordaje clínico, así como pruebas de laboratorio y procedimientos más especializados, como las pruebas cutáneas y de exposición controlada, útiles para la identificación de la sustancia implicada y para la selección de alternativas terapéuticas seguras y efectivas. Desde hace varios años, el procedimiento de desensibilización se ha posicionado como una herramienta vital para el alergólogo clínico y los pacientes, y es clave para mejorar los desenlaces clínicos, tanto la supervivencia como la calidad de vida.

Palabras clave: Reacciones de hipersensibilidad; Betalactámicos; Efectos adversos a los medicamentos

Abreviaturas y siglas

BL, antibióticos betalactámicos

IgE, inmunoglobulina E

IgG, inmunoglobulina G

IgM, inmunoglobulina M

PPL, determinante mayor peniciloilo

MDM, determinante menor

RAM, reacciones adversas a medicamentos

RHS, reacciones de hipersensibilidad

Antecedentes

La Organización Mundial de la Salud define las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como una respuesta nociva y no intencional que ocurre a dosis normalmente usadas para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad. Las RAM se clasifican de la siguiente forma:

- Tipo A, reacciones dependientes de la dosis y predecibles, consecuencia de la acción farmacológica del medicamento y que dan cuenta de 80 % de los casos.
- Tipo B, reacciones independientes de la dosis e impredecibles; se consideran como las verdaderas reacciones de hipersensibilidad (RHS).
- Tipo C o crónicas, que se relacionan con efectos secundarios a la dosis acumulada del medicamento en el tiempo.
- Tipo D, relacionadas con la aparición de teratogénesis y carcinogénesis.
- Tipo E, relacionadas con la suspensión del fármaco.
- Tipo F, relacionados con falla terapéutica, con frecuencia por interacciones medicamentosas.^{1,2,3}

Las reacciones tipo B ocurren en sujetos genéticamente predispuestos e incluyen reacciones cau-

sadas por liberación de mediadores vasoactivos, sin mediación inmunológica y reacciones asociadas a la activación de mecanismos inmunológicos. Gell y Coombs sugieren cuatro tipos de hipersensibilidad mediada por mecanismos inmunológicos:

- Tipo I, mediada por anticuerpos inmunoglobulina E (IgE).
- Tipo II o citotóxica, mediada por anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) o inmunoglobulina M (IgM).
- Tipo III, mediada por inmunocomplejos.
- Tipo IV, mediada por células.^{4,5}

Las reacciones tipo B o RHS representan aproximadamente 15 % de todas las reacciones adversas a fármacos, afectan a 7 % de la población general y a entre 10 y 20 % de todos los pacientes hospitalizados. Estas reacciones constituyen un problema importante de salud pública debido al riesgo de ocasionar reacciones potencialmente fatales, como la anafilaxia y las reacciones adversas cutáneas graves, que pueden requerir hospitalizaciones prolongadas y la necesidad de cambios en el tratamiento de una enfermedad específica. Se ha estimado que la mortalidad causada por RAM en pacientes hospitalizados

es de 0.32 %.^{6,7} Es por esto por lo que implican un reto para el médico, ya que requieren un reconocimiento oportuno, manejo adecuado y, finalmente, la toma de decisiones terapéuticas que incluye definir un medicamento alternativo seguro y eficaz.⁸

Reacciones de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos

Las reacciones alérgicas a los antibióticos betalactámicos (BL) son la causa más frecuente de reacciones adversas a fármacos mediadas por un mecanismo inmunológico específico; de los BL, las penicilinas son el grupo más involucrado y mejor estudiado, debido a su alto consumo y a la estabilidad química de los conjugados que se forman. Los BL son antibióticos naturales y semisintéticos con acción bactericida. Producen su efecto principalmente a través de dos mecanismos: inhibición de la síntesis de la pared bacteriana e inducción de la autólisis bacteriana. Los primeros BL solo eran activos contra bacterias grampositivas, pero las últimas generaciones muestran actividad contra un amplio espectro de bacterias, incluidos bacilos gramnegativos.⁹

En los últimos años, se ha mejorado el proceso de producción de los BL: se ha limitado la cantidad de productos contaminantes y, con ello, ha disminuido su alergenidad e inmunogenicidad. Sin embargo, el número de reacciones alérgicas no ha disminuido de forma paralela, probablemente por el aumento en el número de pacientes expuestos a estos fármacos y a las variaciones de la estructura química de los BL, que tienen como objetivo aumentar el espectro antibiótico, lo cual implica la aparición de nuevos determinantes antigénicos.¹⁰

Los BL son reconocidos como una de las causas más frecuente de reacciones a medicamentos, tanto inmediatas como no inmediatas. Se desconoce la prevalencia de hipersensibilidad a penicilina en la población general, probablemente debido a la falta de estudios prospectivos. En pacientes hospitalizados, la frecuencia de alergia definida por autorreporte es mayor a 20 %, pero solo 1 a 10 % de los pacientes tiene evidencia de reacción de hipersensibilidad tipo I en las pruebas diagnósticas.^{9,11,12} En Latinoamérica, en una encuesta a 862 pacientes con antecedente de reacciones de hipersensibilidad, se encontró que los antibióticos BL explicaron 13.8 % de las reacciones, mientras que los antiinflamatorios no esteroideos ocuparon el primer lugar (52.3 %).¹³

Los factores de riesgo para reacciones de hipersensibilidad inmediata y para severidad de la reacción no están completamente entendidos. Se ha observado un mayor riesgo para el sexo femenino (11 % *versus* 6.5 %), probablemente en relación con un mayor número de prescripción de estos antibióticos; la vía de administración tópica tiene mayor capacidad de sensibilizar al igual que los cursos frecuentes de antibióticos, principalmente parenterales. Por otra parte la atopia no predispone al desarrollo de reacciones alérgicas a penicilina.^{9,12,14}

Hallazgos clínicos y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas aparecen inmediatamente después de la administración del medicamento (como máximo, una hora) y varían desde reacciones leves, como la urticaria, a graves y potencialmente fatales, como la anafilaxia. Estos síntomas se producen por una liberación rápida de histamina y otros mediadores inflamatorios. Las reacciones no inmediatas involucran todas aquellas reacciones que no están mediadas por la IgE, que ocurren con un intervalo superior a una hora tras la toma del fármaco. Las manifestaciones clínicas incluyen exantema maculopapular, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema fijo medicamentoso, dermatitis exfoliativa, reacción a medicamentos con síntomas sistémicos y eosinofilia, púrpura, vasculitis leucocitoclástica, dermatosis liquenoide y fotosensibilización, entre otras.¹⁵

En ambos tipos de reacciones, las aminopenicilinas son los fármacos más frecuentemente implicados, aunque las reacciones pueden estar producidas por cuadros virales y parecer reacciones alérgicas verdaderas durante un tratamiento con una aminopenicilina; estas últimas son reproducibles al readministrar el fármaco implicado.^{16,17,18}

Los protocolos de estudio de las reacciones alérgicas a BL necesitan ser simples y seguros y usar materiales que estén disponibles en el consultorio, ya que a nivel mundial millones de personas necesitan ser evaluadas. Una historia clínica detallada y exacta es requerida como el primer paso para un diagnóstico correcto, por lo que debe incluir detalles sobre el tiempo transcurrido desde la reacción, el BL que se asoció a la reacción y su indicación, la dosis y vía de administración del BL, los signos y síntomas que el paciente presentó y el tratamiento recibido

durante la reacción. El valor predictivo positivo de la historia clínica para realizar diagnóstico de hipersensibilidad a BL es tan bajo como de 19 % y cerca de 33 % de los pacientes con pruebas cutáneas positivas tienen historias clínicas poco precisas.^{19,20}

Pruebas *in vivo* e *in vitro*

Las pruebas cutáneas proveen información útil tanto para el estudio de reacciones de hipersensibilidad tipo I como de las tipo IV; sin embargo, se requiere de experiencia clínica para realizarlas e interpretar sus resultados. Aunque en la práctica clínica estas pruebas se llevan a cabo después del periodo refractario, es decir, seis semanas después de la reacción (para evitar resultados falsos negativos), es poca la evidencia que soporta esta conducta, por lo que pueden llevarse a cabo antes si están clínicamente indicadas.

Por otra parte, las pruebas cutáneas deben realizarse en un periodo de tiempo corto después de la reacción, debido a que solo 20 a 30 % de los pacientes con pruebas cutáneas positivas continúan siendo reactivos a los 10 años; cinco años posterior a una prueba cutánea positiva para amoxicilina, 100 % de los pacientes pierden su reactividad, en comparación con 40 % de los pacientes que previamente reaccionaron a un determinante de BL.

En cuanto a las cefalosporinas, aproximadamente una tercera parte de los pacientes con pruebas

cutáneas positivas mantiene la reactividad a los cinco años. No está claro si la pérdida de la reactividad en la prueba cutánea corresponde a pérdida de la alergia como tal.^{21,22}

Respecto a la sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas con penicilina, se considera que hasta 75 % de los pacientes reaccionan solo al determinante mayor (PPL) y 10 % es positivo solo a los determinantes menores (MDM). La sensibilidad total, usando los cuatro haptenos: MDM, PPL, amoxicilina y bencilpenicilina es de 70 %; por lo tanto, 30 % de los pacientes realmente alérgicos no puede ser diagnosticado por pruebas cutáneas. La especificidad de las pruebas cutáneas no se puede calcular debido a que las pruebas de exposición controlada no se pueden usar como estándar de oro. Las pruebas cutáneas para cefalosporinas están menos validadas que para las penicilinas, debido a que los alérgenos de los productos de degradación de las cefalosporinas no están completamente identificados.^{23,24,25,26}

Cuando los determinantes mayores y menores no se encuentran disponibles para la realización de pruebas cutáneas, el rendimiento diagnóstico puede llegar a ser mucho menor. Los algoritmos diagnósticos pueden orientar la conducta del clínico y llegar a ser importantes, especialmente en algunos países de Latinoamérica, donde dichos determinantes no

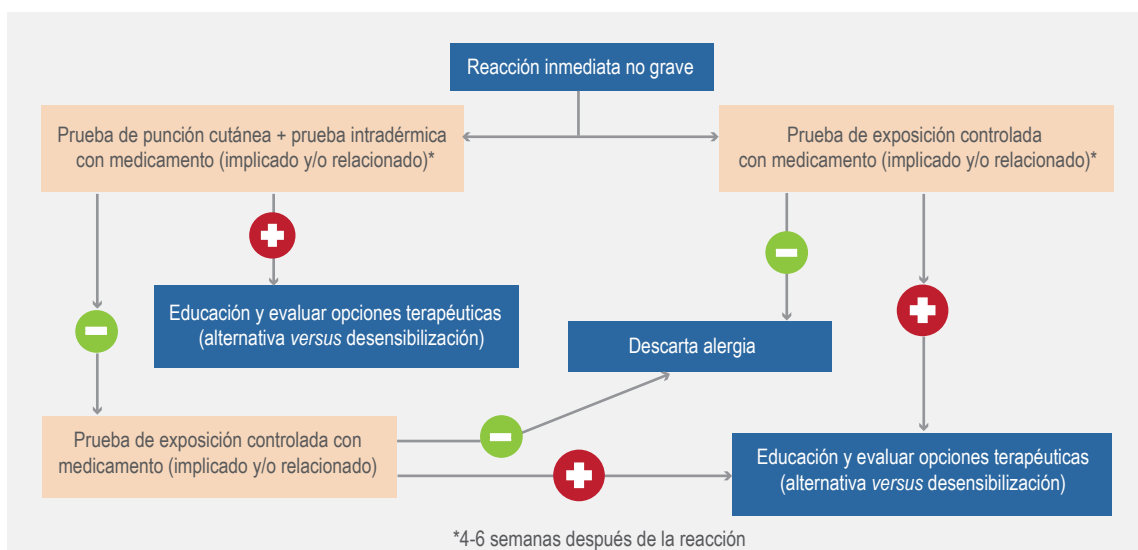


Figura 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de reacciones adversas inmediatas no graves a betalactámicos.

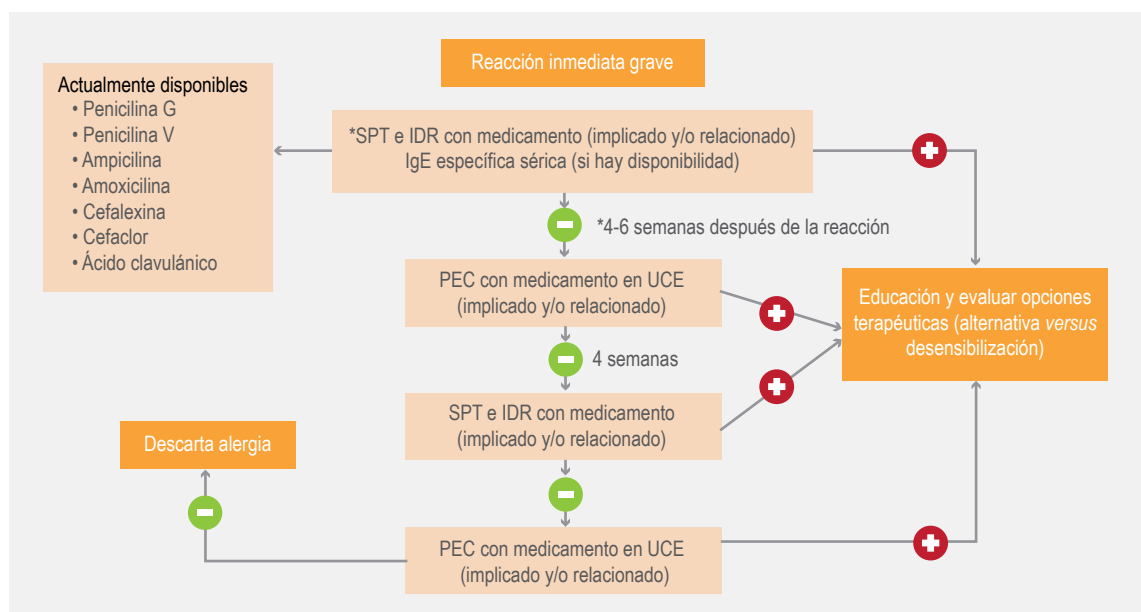


Figura 2. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de reacciones adversas inmediatas graves a betalactámicos. IDR = prueba intradérmica, PEC = prueba de exposición controlada, SPT = prueba de punción cutánea, UCE = urticaria crónica espontánea.

se encuentran disponibles. El Grupo de Alergología Clínica y Experimental de la Universidad de Antioquia, en Colombia, ha propuesto algoritmos básicos para el diagnóstico y manejo de las reacciones adversas a betalactámicos, tanto inmediatas como tardías (Figuras 1 y 2).

El diagnóstico de las reacciones tardías puede llegar a ser un reto, debido a que las manifestaciones clínicas pueden imitar enfermedades autoinmunes e infecciosas. Tanto la prueba de parche como las pruebas intradérmicas con lecturas tardías pueden usarse para diagnóstico de reacciones mediadas por células, siendo más sensibles las pruebas intradérmicas con lecturas tardías, pero menos específicas que las pruebas de parche. Sin embargo, estas pruebas cutáneas no han sido estandarizadas y su sensibilidad no está completamente validada. Los resultados negativos pueden ocurrir en reacciones no mediadas inmunológicamente, en ausencia de cofactores y debido a la pobre penetración del fármaco en la piel. La especificidad, por el contrario, es muy buena, con pocas posibilidades de encontrar una respuesta falsamente positiva.^{27,28,29} En la Figura 3 se plantea un algoritmo diagnóstico y terapéutico para reacciones adversas tardías.

Pruebas de provocación

Si las pruebas cutáneas y las pruebas *in vitro* son negativas y persiste la sospecha de reacción de hipersensibilidad, se debe hacer una prueba de provocación. Estas pruebas tienen como objetivo confirmar el diagnóstico; cruzada y establecer alternativas terapéuticas seguras. Idealmente debe realizarse bajo cegamiento simple controlado con placebo, a dosis escalonadas. En niños y pacientes de bajo riesgo (síntomas aislados no alérgicos como prurito sin lesiones en piel o síntomas gastrointestinales, historia familiar de alergia a penicilina, reacciones desconocidas remotas de más de 10 años sin manifestaciones sugestivas de reacción mediada por IgE), se indica realizar prueba de provocación oral sin pruebas cutáneas previas,^{30,31} ya que la mayoría de las reacciones no son alérgicas o se deben a exantemas virales (Figura 4).

Tratamiento inicial de las reacciones de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos

El tratamiento de pacientes con reacciones de hipersensibilidad inmediatas y no inmediatas a antibióticos es principalmente la evitación y el uso de anti-

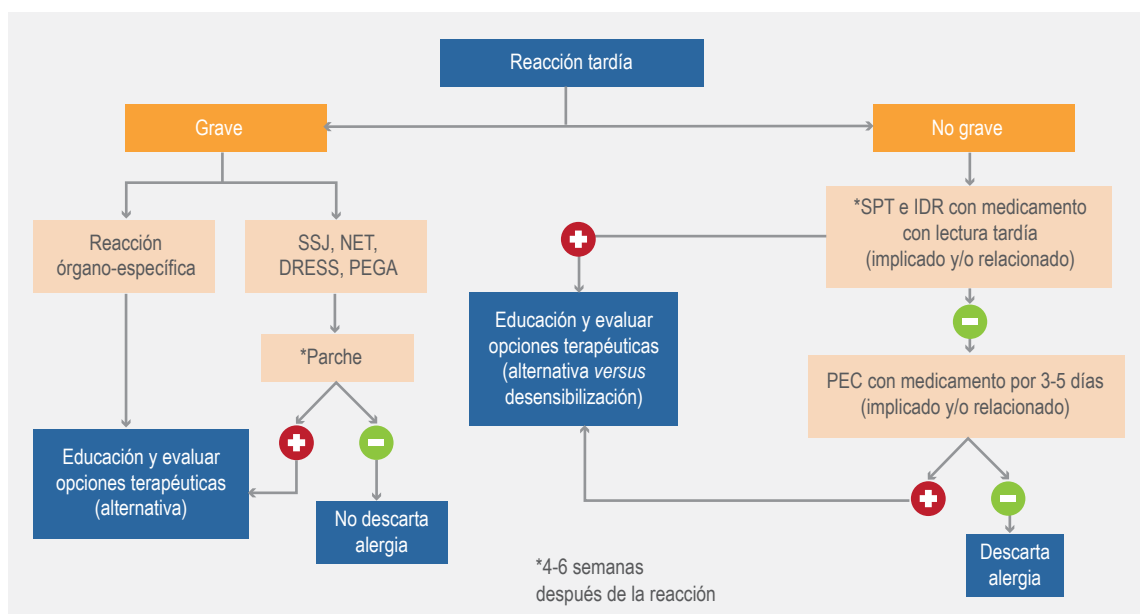


Figura 3. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de reacciones adversas tardías a betalactámicos. DRESS = reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, IDR = prueba intradérmica, NET = necrólisis epidérmica tóxica, PEC = prueba de exposición controlada, PEGA = pustulosis exantemática aguda generalizada, SPT = prueba de punción cutánea, SSJ = síndrome de Stevens-Johnson, UCE = urticaria crónica espontánea.

bióticos alternativos.³² Con el propósito de facilitar la elección de alternativas seguras se han diseñado herramientas móviles (Allergologypedia® en Play Store y App Store) que permiten evaluar la reactividad cruzada de betalactámicos de acuerdo con la similitud de sus cadenas laterales, cuyos resultados se obtienen en milisegundos.³³ Sin embargo, hay situaciones que reducen en gran medida las alternativas terapéuticas, por ejemplo, las complicaciones relacionadas con comorbilidades del paciente, las interacciones farmacológicas, la disponibilidad y costo de antibióticos y el perfil de resistencia microbiológica. La desensibilización está indicada cuando no hay una alternativa razonable a un medicamento.^{32,34}

Desensibilización como tratamiento vital y tipos

El tratamiento de las RHS en pacientes sin alternativas de tratamiento está basado en el procedimiento de desensibilización, el cual induce un estado temporal de hiporrespuesta mediante la administración incremental de dosis subóptimas del medicamento que ocasiona la hipersensibilidad, hasta alcanzar la dosis

requerida.³⁵ Los protocolos de desensibilización conceptualmente están diseñados para pacientes en quienes un mecanismo mediado por IgE ha sido demostrado mediante pruebas cutáneas o medición de IgE específica sérica frente al medicamento responsable; sin embargo, pacientes que sufrieron reacciones inmediatas a taxanos y otros agentes quimioterápicos en las cuales mecanismos IgE no pueden ser demostrados también se han sometido a desensibilización de forma exitosa.³⁶

Existen dos tipos de protocolos de desensibilización: la desensibilización rápida, que se utiliza en pacientes con historia de reacción adversa de tipo inmediata, cuyo mecanismo involucra a mastocitos, basófilos e IgE; y la desensibilización lenta, generalmente utilizada en pacientes con reacciones no inmediatas tipo IV, cuyo mecanismo es mediado por células T.³⁷

Mecanismos de desensibilización

El mastocito y el basófilo tienen un papel preponderante en las reacciones inmediatas, independiente de si está involucrado o no un mecanismo mediado por IgE.

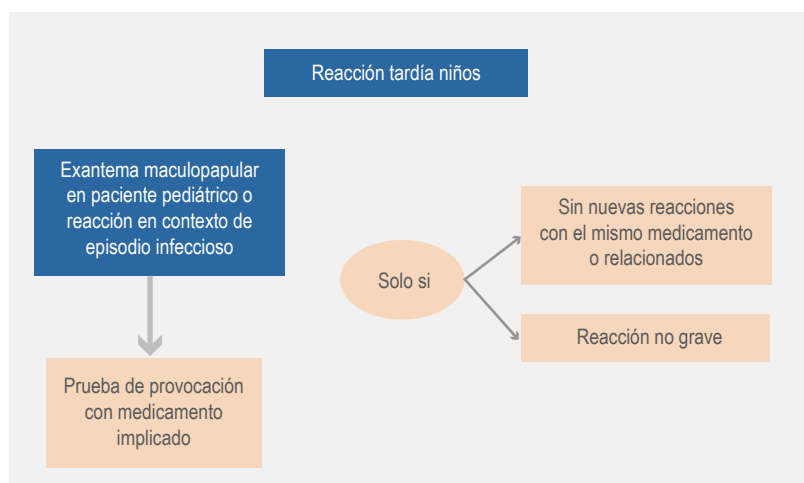


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de reacciones adversas tardías a betalactámicos en niños.

Se postula que las dosis subterapéuticas incrementales del medicamento usado durante la desensibilización provee una cantidad suficiente de determinantes antigénicos, que se unen a la IgE que se encuentra en el receptor de alta afinidad del mastocito, pero sin hacer entrecruzamiento con esta IgE, induciendo una hiporrespuesta celular, que parece ser parcialmente atribuible a la abolición de la movilización de calcio intracelular, la cual es un determinante crítico de la degranulación y la producción de citoquinas en estas células.^{35,36}

La desensibilización parece impactar en otras células, además del mastocito, pues se ha utilizado de forma satisfactoria en reacciones mediadas por células T. En un caso de erupción fija inducida por alopurinol, Teraki *et al.* demostraron que la desensibilización produce una migración de células T reguladoras CD25⁺ CD4⁺ a la lesión, y estas a su vez tienen un efecto supresor de la función efectora de las células T CD8⁺ en las lesiones del exantema fijo por el medicamento.³⁸ También se ha observado un incremento en los niveles de IL-10, citoquina que tiene una importante función reguladora y antiinflamatoria. La IL-35 ha mostrado acción en el sistema inmunitario, tanto efectos inmunosupresores como antiinflamatorios. Un paciente desensibilizado a infliximab mostró que los niveles de IL-35 se incrementaban con cada desensibilización.³⁶

La desensibilización es un proceso antígeno-específico y se ha observado la inducción de células T reguladoras específicas del medicamento. Aydoğan *et al.* reportaron el caso de un adolescente sometido

a desensibilización, en quien se documentó un incremento en células T reguladoras CD4⁺ CD25⁺ y CD4⁺ CD25⁺ FoxP3, que podría tener un papel en el mecanismo de desensibilización a rituximab.³⁹

Desensibilización a antibióticos betalactámicos

Los antibióticos se encuentran entre los medicamentos más comúnmente prescritos; particularmente, los betalactámicos están frecuentemente involucrados en reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes con alergia a antibióticos algunas veces son tratados con otros antibióticos menos efectivos, más tóxicos, con un mayor espectro antimicrobiano, más efectos secundarios y más costosos que el medicamento de primera elección. La desensibilización le permite al paciente acceder al tratamiento antimicrobiano de elección. Se han publicado múltiples protocolos de desensibilización a penicilina, el más conocido y utilizado es el propuesto por Sullivan^{40,41} (Cuadro 1).

La desensibilización a antimicrobianos se realiza mediante la administración de dosis incrementales, iniciando típicamente con diluciones de 1:100 a 1:1000 de la dosis terapéutica total; se puede utilizar la vía oral, intravenosa o subcutánea. En general, la dosis administrada se duplica cada 15 a 60 minutos, hasta que se alcanza la dosis terapéutica.³⁴ Este procedimiento permite alcanzar dosis terapéuticas completas en un tiempo relativamente corto, típicamente entre cuatro y 12 horas.^{8,42} Una vez completada la terapia, el estado de desensibilización durará hasta por cuatro vidas media del

Cuadro 1. Desensibilización a penicilina: 15 minutos de intervalo entre dosis⁴⁰

Dosis	Unidades	Ruta
1	100	Oral
2	200	Oral
3	400	Oral
4	800	Oral
5	1 600	Oral
6	3 200	Oral
7	6 400	Oral
8	12 800	Oral
9	25 000	Oral
10	50 000	Oral
11	100 000	Oral
12	200 000	Oral
13	400 000	Oral
14	200 000	Subcutánea
15	400 000	Subcutánea
16	800 000	Subcutánea
17	1 000 000	Intramuscular

medicamento. Luego de este tiempo se asume que la sensibilidad ha regresado y, en caso de requerir un nuevo esquema antibiótico, sería necesario repetir el protocolo de desensibilización.⁴³ La ruta oral parece ser más segura, debido a que hay una menor exposición a los conjugados multivalentes de penicilina, los cuales tienen un papel importante en las reacciones mediadas por IgE.⁴⁴

En pacientes con sífilis gestacional, donde el único compuesto no relacionado estructuralmente con la penicilina es la doxiciclina, la cual está contraindicada debido a los riesgos potenciales para el feto, la desensibilización a penicilina ha mostrado ser segura y efectiva.³⁴ En el Cuadro 2 se presenta un protocolo de desensibilización a penicilina ben-

zatínica. Durante la desensibilización pueden ocurrir reacciones alérgicas que representan un riesgo para la gestante y el feto, por lo cual es necesaria una vigilancia estrecha para realizar un diagnóstico y tratamiento temprano de la reacción, si llegase a suceder.⁴⁵ Debido a que la penicilina benzatínica es de larga acción, las pacientes parecen ser capaces de mantener el estado de desensibilización hasta por tres semanas, por lo cual no es necesario repetir el procedimiento en dosis subsecuentes, siempre y cuando no se supere este tiempo.⁴⁶

Los principios de la desensibilización a penicilina pueden ser aplicados a otros antibióticos. Se han realizado protocolos de desensibilización a la mayoría de las diferentes clases de antibióticos, incluyendo cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos, aminoglucósidos, sulfonamidas, vancomicina, quinolonas y macrólidos. Si el antibiótico está disponible en presentación intravenosa y oral, esta última debería ser la ruta preferible para el procedimiento.⁴⁷

Debido a los cursos antibióticos frecuentes y repetidos, hay una mayor prevalencia de alergia a cefalosporinas en pacientes con fibrosis quística, inmunodeficiencias y espina bífida.⁴⁸ Los pacientes con alergia confirmada a penicilina requieren evaluaciones separadas para cada cefalosporina; se han reportado protocolos de desensibilización a cefazolina, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxona, cefepime y ceftaroline. En el Cuadro 3 se presenta un protocolo de desensibilización a ceftriaxona.

Por la similitud del anillo betalactámico, estudios iniciales sugirieron altas tasas de reactividad cruzada de los carbapenémicos con penicilina; sin embargo, estudios prospectivos han mostrado tasas de reactividad cruzada tan bajas como de 0.9 % entre penicilina y meropenem y entre penicilina e imipenem/cilastatina. Debido a la estabilidad farmacológica de los carbapenémicos, son pocos los protocolos reportados; uno de ellos se realizó con imipenem/cilastatina, incrementando 3.3 veces la dosis cada 10 minutos.³⁴

El aztreonam es un monobactámico con un único anillo betalactámico, sin el anillo bicíclico característico de los otros betalactámicos; es menos inmunogénico que las penicilinas y las cefalosporinas. Por lo general, los pacientes con alergia a betalactámicos toleran el aztreonam, pero son pocos los protocolos intravenosos reportados con este medicamento.³⁴

Cuadro 2. Desensibilización a penicilina a través de rutas oral, subcutánea e intramuscular para una dosis meta de 2 400 000 UI

Dilución	Penicilina V (tableta 500 mg)	Agua (mL)	Concentración final (mg/mL)
Dilución 1	1 tableta	10	50
Dilución 2	Dilución 1	10	5
Dilución 3	Dilución 2	10	0.5
Dilución 4	Dilución 3	10	0.05
Dilución	Penicilina benzatínica (ampolleta 2 400 000 UI)	Agua destilada o SSN (mL)	Concentración final (UI/mL)
Dilución 5	Liofilizado	Llevar a 10 mL	240 000

Si la desensibilización es exitosa, puede continuar la administración de la dosis completa de forma semanal. SSN = solución salina normal.

Los pacientes con fibrosis quística presentan con frecuencia reacciones de hipersensibilidad a betalactámicos, lo cual representa un gran reto en el tratamiento de estos pacientes. Algunos estudios reportan que hasta 20 % de los adultos con fibrosis quística ha tenido múltiples reacciones a antibióticos betalactámicos. Las reacciones usualmente son de tipo no inmediatas.⁴⁹ En este escenario se han utilizado con éxito protocolos de desensibilización, tanto rápida como lenta; en el Cuadro 4 se muestra un ejemplo de desensibilización rápida a betalactámico, para una dosis meta de 1 g.⁵⁰

Contraindicaciones de la desensibilización

La desensibilización debería considerarse contraindicada en situaciones en las que los riesgos superan en gran medida los beneficios. Debido a que las causas primarias de muerte en las RHS son la falla respiratoria y el colapso cardiovascular, los pacientes en alto riesgo de ellas no deberían someterse a desensibilización.

Son contraindicaciones absolutas de desensibilización, la presencia de asma no controlada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica no controlada, inestabilidad hemodinámica y enfermedad cardiovascular pobremente controlada. El tratamiento con betabloqueadores, la historia de anafilaxia grave, enfermedad renal crónica y enfermedad hepática son contraindicaciones relativas; en estos casos es fundamental evaluar la relación riesgo-beneficio antes de someter al paciente a desensibilización.

Respecto a las reacciones adversas no inmediatas, la desensibilización está contraindicada en las reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos.⁸

Desensibilización, más allá de un dilema médico

Los reportes estadísticos realizados en la última década muestran un incremento de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, lo que lleva a que este dilema médico sea mucho más frecuente de lo que esperamos. Adicionalmente, cada vez hay mayor claridad respecto al uso de medicamentos irremplazables en ciertas condiciones clínicas, o en casos en los que usar un tratamiento de segunda línea representa una disminución en la eficacia terapéutica. Estas situaciones obligan a pensar en procedimientos como la desensibilización para garantizar el tratamiento adecuado para el paciente. Dentro de estos medicamentos indispensables se encuentran terapias biológicas, fármacos citorreductores, agentes quimioterápicos, antibióticos en condiciones especiales, medicamentos antituberculosis, ácido acetilsalicílico para las enfermedades cardiovasculares, entre otros. A esta situación se suma el grave problema de resistencia antimicrobiana en el mundo, de ahí la importancia de dar un tratamiento oportuno y efectivo que garantice la erradicación de la infección con el menor número de efectos adversos, incluida la generación de resistencia.

Cuadro 3. Ejemplo de protocolo de desensibilización intravenosa para 2 g de ceftriaxona. Intervalo entre cada dosis de 15 minutos⁴⁷

Paso	Ceftriaxona (mg/mL)	Velocidad (mL/h)	Dosis (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	0.01	6	0.015	0.015
2	0.01	12	0.03	0.045
3	0.01	24	0.06	0.105
4	0.1	5	0.125	0.23
5	0.1	10	0.25	0.48
6	0.1	20	0.5	1
7	0.1	40	1	2
8	0.1	80	2	4
9	0.1	160	4	8
10	10	3	7.5	15
11	10	6	15	30
12	10	12	30	60
13	10	25	62.5	123
14	10	50	125	250
15	100	10	250	500
16	100	20	500	1 000
17	100	40	1000	2 000

Puntos claves

- Las reacciones alérgicas a BL son frecuentes, por lo que el entendimiento de sus mecanismos básicos facilita un mejor enfoque clínico.
- El conocimiento y aplicación de los procedimientos de desensibilizaciones lleva a una mejor calidad de vida de los pacientes alérgicos y mejora el pronóstico de la enfermedad en ellos.
- En los países latinoamericanos no se cuentan con todas las herramientas para un óptimo diagnóstico, por esto se proponen algunos algoritmos que pudiesen ser de utilidad clínica.
- Los especialistas en alergia o inmunología clínica deben estar bien capacitados para implementar las medidas de retos y procedimientos de desensibilización que pudiesen salvar vidas.

- Los procedimientos de desensibilización han dejado de ser un dilema médico, porque han demostrado su seguridad y efectividad, permitiendo el empleo de medicamentos que podrían desencadenar efectos nocivos o fatales para el paciente.

Agradecimientos

A los docentes del Programa de Alergología Clínica de la Universidad de Antioquia, por sus aportes en la consolidación de los algoritmos de diagnóstico: Ruth Elena Ramírez, Libia Susana Diez, Catalina María Gómez, Carlos Fernando Chinchilla y Jorge Mario Sánchez. Además, un reconocimiento a los residentes que con sus preguntas y aportes pudieron hacer posible estas propuestas. Un especial agradecimiento a la doctora Catalina María López.

Cuadro 4. Ejemplo de protocolo de desensibilización intravenosa para 1 g de antibiótico betalactámico⁹⁰

Bolsas	Suero (mL)	Dosis (mg)	Concentración
1	250	10	0.04
2	250	100	0.4
3	250	1 000	4

Pasos	Bolsas	Minutos	Ritmo (mL/h)	mL	mg	Dosis acumulada
1	1	15	2	0.5	0.02	0.02
2	1	15	5	1.25	0.05	0.07
3	1	15	10	2.5	0.1	0.17
4	1	15	20	5	0.2	0.37
5	2	15	5	1.25	0.5	0.87
6	2	15	10	2.5	1	1.87
7	2	15	20	5	2	3.87
8	2	15	40	10	4	7.87
9	3	15	10	2.5	10	17.87
10	3	15	20	5	20	37.87
11	3	15	40	10	40	77.87
12	3	172.9	80	172.9	922.13	1 000

Referencias

1. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S126-S37. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.028
2. Malone MA. Allergy primer for primary care, an issue of primary care: clinics in office practice. Elsevier Health Sciences; 2016.
3. Doña I, Barrionuevo E, Blanca-López N, Torres MJ, Fernández TD, Mayorga C, et al. Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(3):143-153; quiz 1 p following 153. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol24issue3/1.pdf>
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69:420-437. DOI: 10.1111/all.12350
5. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3 Suppl):S67-S73. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.047
6. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One.* 2009;4(2):e4439. DOI: 10.1371/journal.pone.0004439
7. Ribeiro MR, Motta AA, Marcondes-Fonseca LA, Kalil-Filho J, Giavina-Bianchi P. Increase of 10% in the rate of adverse drug reactions for each drug administered in hospitalized patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73:e185. DOI: 10.6061/clinics/2018/e185
8. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy.* 2010;65(11):1357-1366. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02441.x

9. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(2):300-327. DOI: 10.1111/cea.12468
10. Wesley-Burks A, Holgate ST, O'Hehir RE, Bacharier LB, Broide DH, Khurana Hershey GK, et al. Middleton's allergy e-book: Principles and practice. EE. UU.: Elsevier Health Sciences; 2019.
11. Kerr JR. Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract*. 1994;48(1):5-7.
12. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med*. 2009;122(8):778.e1-e7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.01.034
13. Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(3):282-289. DOI: 10.1016/j.anai.2014.06.019
14. Park MA, Matesic D, Markus PJ, Li JT. Female sex as a risk factor for penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(1):54-58. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)60621-7
15. Solensky R. Allergy to β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1442-1442.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.021
16. Ónodi-Nagy K, Kinyó Á, Meszes A, Garaczi E, Kemény L, Bata-Csörgő Z. Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11(1):1. DOI: 10.1186/1710-1492-11-1
17. Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, Mor O, Rudich H, Paret G, et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1424-1427. DOI: 10.1542/peds.2012-1575
18. Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic-induced rash in patients with infectious mononucleosis. *Ann Pharmacother*. 2017;51(2):154-162. DOI: 10.1177/1060028016669525
19. Green GR. Penicillin allergy: high prevalence of a vague history in skin test-positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85(3):160. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62460-X
20. Solensky R, Khan DA. Evaluation of antibiotic allergy: the role of skin tests and drug challenges. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(9):459. DOI: 10.1007/s11882-014-0459-z
21. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quarantino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy*. 2014;69(6):806-869. DOI: 10.1111/all.12390
22. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt 1):918-924. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70439-2
23. Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, Daures JP, Demoly P. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of β -lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1314-1316. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.02.026
24. Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, Casale TB, Condemi J, Greenberger PA, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med*. 1992;152(5):1025-1032. DOI: 10.1001/archinte.1992.00400170105020
25. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzmán AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy*. 2001;56(9):850-856. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.00089.x
26. Har D, Solensky R. Penicillin and beta-lactam hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(4):643-662. DOI: 10.1016/j.iac.2017.07.001
27. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions *Curr Pharm Des*. 2008;14(27):2778-2791. DOI: 10.2174/138161208786369821
28. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2004;59(11):1153-1160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00678.x
29. Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Di Fonso M, Papa G, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129(2):169-174. DOI: 10.1159/000065876

30. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA*. 2019;321(2):188-199. DOI: 10.1001/jama.2018.19283
31. Doña I, Romano A, Torres MJ. Algorithm for betalactam allergy diagnosis. *Allergy*. 2019;74(9):1817-1819. DOI: 10.1111/all.13844
32. McNulty CMG, Park MA. Delayed cutaneous hypersensitivity reactions to antibiotics: management with desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(4):751-760. DOI: 10.1016/j.iac.2017.07.002
33. Cardona R, Londoño J, Arboleda F, Calvo V. Impacto del uso de la herramienta "reactividad cruzada entre betalactámicos". *Rev Alerg Mex*. 2018;65 (Supl 1):61. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/issue/view/29/11>
34. Chastain DB, Hutzley VJ, Parekh J, Alegro JVG. Antimicrobial desensitization: a review of published protocols. *Pharmacy (Basel)*. 2019;7(3):112. DOI: 10.3390/pharmacy7030112
35. De Las Vecillas-Sánchez L, Alenazy LA, García-Neuer M, Castells MC. Drug hypersensitivity and desensitizations: mechanisms and new approaches. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1316. DOI: 10.3390/ijms18061316
36. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Bormioli S, Vivarelli E, Maggi E. Mechanisms of drug desensitization: not only mast cells. *Front Pharmacol*. 2020;11:590991. DOI: 10.3389/fphar.2020.590991
37. Castells MC. A New era for drug desensitizations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(4):639-640. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.05.006
38. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions -- an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013;68(7):844-852. DOI: 10.1111/all.12161
39. Aydogan M, Yologlu N, Gacar G, Uyan ZS, Eser I, Karaoz E. Successful rapid rituximab desensitization in an adolescent patient with nephrotic syndrome: Increase in number of Treg cells after desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):478-480. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.02.004
40. Sullivan T, Yecies L, Shatz G, Parker C, Wedner HJ. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69(3):275-282. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0091-6749\(82\)80004-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0091-6749(82)80004-3)
41. De Groot H, Mulder WMC, Terreehorst I. Utility of desensitisation for allergy to antibiotics. *Neth J Med*. 2012;70(2):58-62. Disponible en: <https://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=1147>
42. Castells M. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6(6):476-481. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3280108716
43. Legendre DP, Muzny CA, Marshall GD, Swiatlo E. Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization. *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1140-1148. DOI: 10.1093/cid/cit949
44. Cernadas JR. Desensitization to antibiotics in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(1):3-9. DOI: 10.1111/pai.12001
45. Pham MN, Ho H-E, Desai M. Penicillin desensitization: treatment of syphilis in pregnancy in penicillin-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118(5):537-541. DOI: 10.1016/j.anai.2017.03.013
46. Macy E, Romano A, Khan D. Practical management of antibiotic hypersensitivity in 2017. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):577-586. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.02.014
47. Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(3):425-443, vi. DOI: 10.1016/j.iac.2004.03.008
48. Khan DA, Banerji A, Bernstein JA, Bilgicer B, Blumenthal K, Castells M, et al. Cephalosporin allergy: current understanding and future challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2105-2114. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.06.001
49. Whitaker P, Shaw N, Gooi J, Etherington C, Conway S, Peckham D. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10(4):282-285. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.02.002
50. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: specific drugs. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9S):S16-116. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.08.006

Autoimmune diseases in patients with common variable immunodeficiency

Enfermedades autoinmunitarias en pacientes con inmunodeficiencia común variable

Laura Berrón-Ruiz¹

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most prevalent symptomatic primary immunodeficiency with an estimated prevalence of one in 10,000 to 50,000 inhabitants. This heterogeneous disease is characterized by decreased levels of serum immunoglobulins, a poor production of specific antibodies upon vaccination, and recurrent bacterial infections, particularly in the respiratory and gastrointestinal tract. A subgroup of patients is characterized by additional, and often predominant, manifestations of immune deregulation rather than pure immunodeficiency. Approximately, 30% of patients with CVID develop autoimmunity. Half of those complications can be attributed to autoimmune cytopenia, but also to other types of autoimmunity, such as organ-specific autoimmune diseases, often manifest as inflammatory disease, including inflammatory bowel disease, celiac disease, interstitial lung disease, some forms of arthritis, and vitiligo, among many others. New monogenic defects elucidate the immunopathological mechanism that causes the coincidence of immunodeficiency and autoimmunity. Autoimmune diseases have become the major clinical challenge in CVID, with new diagnostic tools, especially genetic ones, that improve the understanding of the different forms of immune deregulation.

Key words: Autoimmunity; Common variable immunodeficiency; Primary immunodeficiency

Este artículo debe citarse como: Berrón-Ruiz L. Enfermedades autoinmunitarias en pacientes con inmunodeficiencia común variable. Rev Alerg Mex. 2021;6(1):48-64

ORCID

Laura Berrón-Ruiz, 0000-0002-3290-8705

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

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

Recibido: 2021-02-18

Aceptado: 2021-03-03

DOI: 10.29262/ram.v68i1.894



Resumen

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia primaria sintomática más prevalente: se estima un caso entre 10 000 a 50 000 habitantes. Esta enfermedad heterogénea se caracteriza por disminución de las inmunoglobulinas séricas, una producción deficiente de anticuerpos específicos tras la vacunación y por infecciones bacterianas recurrentes, en particular de los tractos respiratorio y gastrointestinal. Un subgrupo de pacientes se caracteriza por manifestaciones adicionales, a menudo predominantes, de desregulación inmunitaria en lugar de inmunodeficiencia pura. Aproximadamente, 30 % de los pacientes con IDCV desarrolla autoinmunidad. La mitad de las complicaciones se puede atribuir a citopenia autoinmunitaria, pero también a otros tipos de autoinmunidad tales como enfermedades autoinmunitarias específicas de órganos, que se manifiestan a menudo como enfermedad inflamatoria: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, enfermedad pulmonar intersticial, algunas formas de artritis, vitíligo y muchas otras. Nuevos defectos monogénicos aclaran el mecanismo inmunopatológico que provoca la coincidencia de inmunodeficiencia y autoinmunidad. Las enfermedades autoinmunitarias se han convertido en el principal desafío clínico en la IDCV, con nuevas herramientas de diagnóstico, especialmente genéticas, que mejoran la comprensión de las formas variantes de desregulación inmunitaria.

Palabras clave: Autoinmunidad; Inmunodeficiencia común variable; Inmunodeficiencia primaria

Abreviaturas y siglas

BCL10, *B-cell lymphoma*

CARD11, *caspase recruit domain protein*

CTLA-4, *cytotoxic T lymphocyte associated protein 4*

ICOS, inducible T-cell coestimulator

IDCV, inmunodeficiencia común variable

Ig, inmunoglobulina

IPEX, *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome*

MALT1, *mucosa associated lymphoid tissue lymphoma-translocation gene*

NF-κB, nuclear factor kappa B

PI3K, *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase*

Treg, células T reguladoras

PLCγ2, 1-phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate phosphodiesterase gamma 2

STAT, *signal transducer and activator of transcription*

TACI, *transmembrane activator and CAML interactor*

Antecedentes

La inmunodeficiencia común variable (IDCV) fue descrita en 1953¹ 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 y 1:50 000. No hay predisposición según el sexo ni la edad; 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, donde 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.²

La IDCV se caracteriza principalmente por infecciones recurrentes del tracto respiratorio: neu-

monías, bronquitis, sinusitis y otitis media, principalmente, causadas por patógenos encapsulados, mayoritariamente *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Las complicaciones 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 (*Campylobacter spp.* y *Salmonella spp.*) y, con menos frecuencia, a virus o parásitos (*Giardia enteritis*). Rara vez, las infecciones se localizan en el tracto urinario (*Ureplasma spp.*), articulaciones (*Mycoplasma spp.*) o sistema nervioso (virus de la varicela Zóster).³

Los procesos autoinmunitarios están presentes en 25 a 50 % de los pacientes con IDCV. Los más frecuen-

tes son las citopenias autoinmunitarias (trombocitopenia, anemia hemolítica y neutropenia).⁴ Un 10 % de los pacientes tiene anticuerpos anti-IgA.⁵ Otras complicaciones clínicas menos prevalentes son la anemia perniciosa y las hepatitis o tiroiditis autoinmunitarias. Menos comúnmente, los pacientes con IDCV presentan vitíligo, vasculitis, psoriasis, artritis reumatoide o síndrome de Sjögren. Además, los pacientes con IDCV y enteropatía pueden presentar manifestaciones similares a las de la enfermedad celiaca, cuya relación con la deficiencia selectiva de IgA está bien caracterizada.⁶

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 a entre 8 y 22 % de los pacientes con IDCV y representa uno de los factores de morbilidad más importantes;⁶ 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 autoinmunitarias, sobre todo anemia hemolítica. Las hiperplasias linfoides se asocian, en muchos casos, a infiltración granulomatosa. En ausencia de granulomas, las hiperplasias linfoides son de origen reactivo (asociadas a procesos infecciosos o inflamatorios) o desconocido (idiopáticas). Las linfadenopatías a nivel cervical y abdominal son las más comunes. Un 30 % de los pacientes presenta esplenomegalia.^{6,7}

El riesgo de desarrollar neoplasia es significativamente superior en los pacientes con IDCV. Los linfomas no Hodgkin de estirpe B, entre 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 el contexto genético.³

Epidemiología y criterios diagnósticos de IDCV

La IDCV afecta por igual a hombres y mujeres, con una prevalencia estimada entre 5 y 100 por millón.⁸ Ocupa el segundo lugar después de la deficiencia selectiva de IgA entre las inmunodeficiencias humo-

rales.^{9,10} Un problema importante en la epidemiología de la IDCV está relacionado con el retraso en el diagnóstico. De hecho, la heterogeneidad de la presentación de la IDCV comparte el rasgo común de infecciones respiratorias recurrentes, las cuales son tratadas por los médicos de atención primaria hasta que la frecuencia aumenta o se produce un evento centinela, lo que lleva a una mayor investigación.^{11,12} En consecuencia, los retrasos en el diagnóstico no son infrecuentes. Estas observaciones apoyan claramente el papel fundamental de un alto índice de sospecha clínica en la evaluación de la IDCV, mientras que los sistemas de puntuación propuestos son herramientas útiles cuando se sospecha un caso.^{13,14}

Una vez que se sospecha un caso, la evaluación comienza con un historial detallado del paciente en busca de factores de riesgo relacionados con causas secundarias de inmunosupresión, como medicamentos o neoplasias malignas. Cuando la presentación es compatible con una inmunodeficiencia humoral, la evaluación inicial es seguida por un cribado de laboratorio apropiado (Cuadro 1). Cuando se reducen los niveles de inmunoglobulina (Ig), está indicada una evaluación adicional para descartar causas secundarias de hipogammaglobulinemia.¹⁵

Los criterios para un diagnóstico posible o probable de IDCV se establecieron mediante declaraciones de consenso internacional y requieren la demostración, cuando sea posible, de la producción alterada de anticuerpos específicos (Cuadro 2).¹⁶ Dentro de estos criterios, una vez que se sospecha una IDCV, las guías de práctica actuales recomiendan la exclusión de los trastornos que posiblemente imiten la IDCV y considerar la genotipificación de las causas monogénicas conocidas de inmunodeficiencia.¹⁴

Inmunopatología de la IDCV

El sistema inmunológico de los pacientes con IDCV ha sido investigado en numerosos estudios, que describen tanto anomalías fenotípicas como funcionales en la respuesta adaptativa y, más recientemente, también en la respuesta innata. Sin embargo, la distribución desigual de estos defectos en las diferentes cohortes de pacientes con IDCV han impedido entender completamente todas las causas inmunopatogénicas que llevan a una IDCV. Basados en los defectos más comunes en las células B se han introducido varias clasificaciones.³

Cuadro 1. Pruebas sugeridas para la detección de inmunodeficiencias primarias¹⁴

Hemograma completo con diferencial manual
Panel metabólico completo (incluidos marcadores de glucosa y lípidos)
Cálcio sérico y análisis de orina
IgG, IgA, IgM e IgE cuantitativas
Serología para identificar virus de la inmunodeficiencia humana, pruebas adicionales (en casos seleccionados)
Citometría de flujo cuantitativa para poblaciones y subpoblaciones de células T y B
Complemento CH50

El número total de células B periféricas se reduce ligeramente en aproximadamente 40 a 50 % de los pacientes con IDCV.³ En algunos pacientes, se informan números elevados de células B, a menudo asociados a infiltración de órganos linfoides policlonales y autoinmunidad.¹⁷ Solo en aproximadamente 10 % de los pacientes con IDCV, las células B se reducen drásticamente o están ausentes.³

A nivel celular, la hipogammaglobulinemia y las respuestas de anticuerpos específicos defectuosos se corresponden con la diferenciación alterada de las células B terminales en células B de memoria y células plasmáticas. El agotamiento de las células plasmáticas en los órganos linfoides (tejido linfático asociado al intestino, ganglios linfáticos, médula ósea) se ha demostrado en varios estudios.^{18,19} Además, las células B de memoria con cambio de clase se reducen en 80 a 90 % de los pacientes con IDCV.^{20,21}

La clasificación de Freiburg distingue tres grupos de pacientes con IDCV²² en función del porcen-

taje de células B de memoria conmutada y la expansión de las llamadas células B CD21^{bajo} activada. La clasificación de París distingue tres subgrupos de IDCV,²¹ según la reducción de las células B de memoria total frente a las células B con mutación somática. En 2008, un ensayo multicéntrico europeo combinó ambos sistemas de clasificación y propuso la clasificación EUROclass.¹⁷

En el fenotipo de la célula B se ha usado la expresión de CD19, IgD/IgM, CD27, CD21 y CD38; los pacientes con más de 1 % de células B circulantes (B+, > 90 % de todos los pacientes) se distinguieron de aquellos con menos de 1 % (B-, < 10 % de todos los pacientes). El grupo B+ se dividió en pacientes con porcentajes normales o reducidos de células B de memoria conmutada (smB+, > 2 % del total de células B; smB-, < 2 % del total de células B). Se establecieron otros subgrupos dependiendo de la expansión de las células B CD21^{bajo} o las células B transicionales. El ensayo EUROclass confirmó la asociación clínica y un porcentaje reducido de las células

Cuadro 2. Criterios de laboratorio establecidos para el diagnóstico de inmunodeficiencia común variable¹⁶

Anormalidades en la concentración sérica de inmunoglobulinas	Probabilidad
Disminución significativa en IgA e IgG	Probable
Disminución significativa en IgA, IgM e IgG	Posible
Criterios diagnósticos adicionales	Procedimiento diagnóstico
Inicio de inmunodeficiencia más de 2 años de edad	Historia
Baja producción de anticuerpos por vacunación	Difteria, tétanos pre/posvacunación
Baja producción de anticuerpos a polisacáridos	Isohemaglutininas en suero, títulos de pneumococcal pre/posvacunación

B de memoria con cambio de isotipo A, así como un aumento en el porcentaje de células B CD21^{bajo}, con esplenomegalia y enfermedad granulomatosa y reveló por primera vez una expansión de las células B transicionales en pacientes con linfadenopatía.¹⁷

Manifestaciones clínicas más comunes asociadas a autoinmunidad en pacientes con IDCV

En la IDCV, hasta 25 % de los pacientes presenta manifestaciones autoinmunitarias. Dada la frecuencia y la aparición temprana en algunos pacientes con IDCV, la desregulación de las enfermedades autoinmunitarias parece ser una parte integral de la inmunodeficiencia. Las citopenias autoinmunitarias, que con mayor frecuencia afectan a los eritrocitos y a las plaquetas, constituyen más de 50 % de estos pacientes. Algunos pacientes se presentan como pacientes con síndrome linfoproliferativo. Curiosamente, en la mayoría de los pacientes con citopenias autoinmunitarias, el examen inmunológico revela una homeostasia de células B y T defectuosa.²³ Estos cambios fenotípicos están asociados a una señalización defectuosa a través del receptor de antígeno, que bien puede ser un factor de riesgo potencial para la tolerancia inmunitaria alterada. Algunos de los defectos genéticos asociados a IDCV se han rela-

cionado con mayor frecuencia con manifestaciones autoinmunitarias.²⁴ En conclusión, la autoinmunidad en IDCV ofrece oportunidades para comprender los mecanismos generales de la autoinmunidad humana. En la Figura 1 se indica, en porcentajes, la prevalencia las manifestaciones más comunes en IDCV.

Enfermedad hematológica autoinmunitaria

La autoinmunidad en IDCV se manifiesta más comúnmente como citopenia autoinmunitaria, que ocurre en 4 a 20 % de los pacientes, generalmente con púrpura trombocitopénica autoinmunitaria y, a veces, con anemia hemolítica autoinmunitaria, que generalmente ocurre de forma aislada, pero también ocasionalmente, consecutivamente o al mismo tiempo que el síndrome de Evans (Cuadro 3).^{25,26} La autoinmunidad también puede ser la primera manifestación del defecto inmunológico en un paciente que nunca había tenido una infección significativa.²⁴ En un estudio, sujetos con IDCV y púrpura trombocitopénica inmunitaria o síndrome de Evans tendían a ser más jóvenes que quienes desarrollaron anemia hemolítica autoinmunitaria.²⁷ La neutropenia autoinmunitaria también ocurre en IDCV, pero es más rara que la púrpura trombocitopénica o anemia hemolítica autoinmunitarias y puede ser un evento único o crónico.

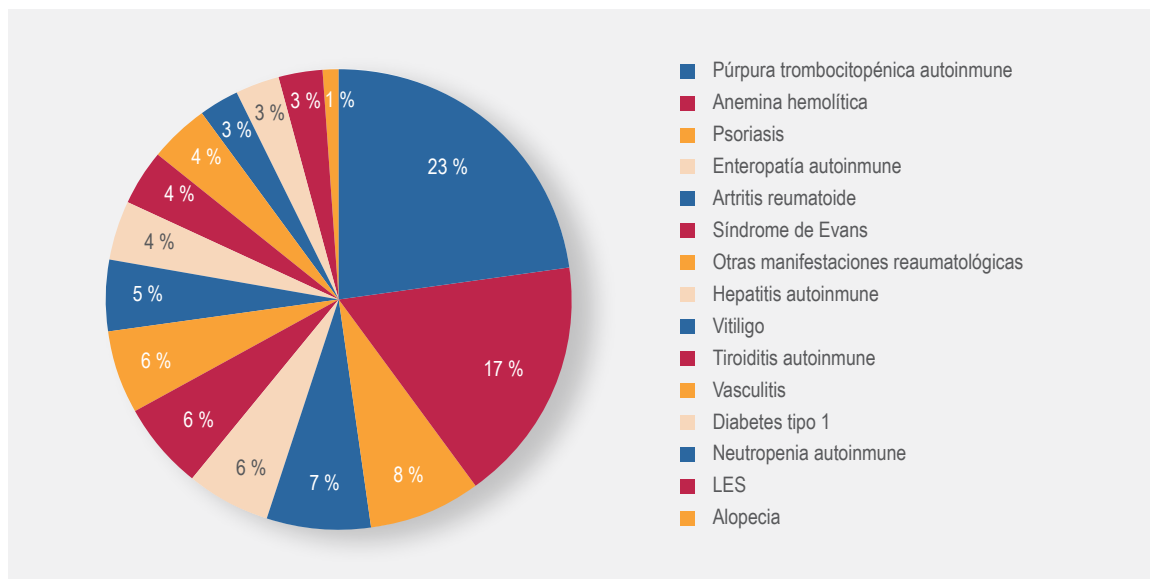


Figura 1. Manifestaciones autoinmunitarias en IDCV, cohorte de USIDNET (16), n = 351/990 pacientes con IDCV.

En una serie de casos con sede en el Hospital Monte Sinaí, de Estados Unidos, que incluyó a 473 pacientes, se informó púrpura trombocitopénica autoinmunitaria en 14 %, anemia hemolítica autoinmunitaria en 7 %, síndrome de Evans en 4 % y neutropenia autoinmunitaria en menos de 1 %.²⁸ Dentro de los USIDNET Registry, los pacientes con citopenia autoinmunitaria tenían significativamente más probabilidades de tener una o más complicaciones no infecciosas asociadas a IDCV, entre ellas linfoproliferación, enfermedad granulomatosa, linfomas, enfermedad hepática, pulmón intersticial o enteropatía.²⁵

El diagnóstico de anemia hemolítica autoinmunitaria incluye marcadores de laboratorio de hemólisis: reticulocitosis, niveles bajos de haptoglobina sérica, lactatodeshidrogenasa elevada y niveles elevados de bilirrubina indirecta. Una prueba de Coombs positiva puede ayudar a confirmar un diagnóstico de anemia hemolítica autoinmunitaria.

La mayoría de las neutropenias autoinmunitarias se asocian a médula normal y la patogenia es atribuible a la destrucción mediada por anticuerpos o secuestro. Es probable que los sujetos con IDCV con citopenias autoinmunitarias tengan un número significativamente reducido de células B de memoria con cambio de isotipo en sangre periférica y una mayor proporción de células B CD21^{bajo}.²⁷ Se han encontrado células B CD21^{bajo} en otros estados autoinmunitarios y tienen características únicas; se ha reportado que estas células tienen un receptor de células B no mutado, capaz de producir IgM y potencialmente autorreactivo.²³

Enfermedad reumatológica autoinmunitaria

La asociación entre IDCV y enfermedades reumatológicas se ha informado en numerosos casos.²⁹ Estos trastornos incluyen con mayor frecuencia artritis crónica inflamatoria juvenil y del adulto, que conduce a afección de pocas o varias articulaciones, comúnmente de rodillas, tobillos y manos, y puede provocar la destrucción de estas. Se ha informado con menos frecuencia lupus eritematoso sistémico, síndrome de Raynaud, vasculitis, trastorno del tejido conectivo mixto, miositis inflamatoria, enfermedad de Behçet y síndrome de Sjögren.^{30,31}

Un análisis retrospectivo de 870 pacientes adultos y pediátricos dentro del registro de USIDNET indicó que un tercio de los pacientes con afecciones

Cuadro 3. Citopenias autoinmunitarias asociadas a inmunodeficiencia común variable ²⁵

Tipos de citopenias autoinmunitarias	Registro USIDNET (n = 990)	
	n	%
Síndrome de Evans	16	1.6
Púrpura trombocitopenia inmunitaria	73	7.4
Anemia hemolítica	56	5.1
Neutropenia autoinmunitaria	10	1

reumatológicas tuvieron complicaciones inflamatorias adicionales y malignidad.²⁹ Algunas cohortes informaron pacientes con IDCV con enfermedades reumatológicas y con niveles basales de IgG ligeramente más altos, formación de autoanticuerpos y antecedentes familiares de autoinmunidad. Sin embargo, dada la rareza de estas manifestaciones, el mecanismo exacto sigue siendo desconocido,³² aunque es probable que estén involucradas células B autorreactivas.³³

Enfermedad pulmonar autoinmunitaria

Las infecciones son las complicaciones pulmonares más comunes en la IDCV, pero varias formas de enfermedad pulmonar inflamatoria ocurren en 30 a 60 % de los pacientes con IDCV,²³ entre ellas enfermedad pulmonar intersticial, que contribuye a la morbilidad y mortalidad.³⁴ No está clara la incidencia real de las enfermedades pulmonares autoinmunitarias, las cuales comúnmente se asocian a evidencia de inmunodeficiencia sistémica y desregulación, incluidas citopenias previas, linfadenopatía y esplenomegalia.³⁵ Las biopsias pulmonares demuestran patología linfoproliferativa benigna, que incluye bronquiolititis folicular, neumonitis intersticial linfocítica e hiperplasia linfoide nodular.³⁶ La inflamación linfocítica y granulomatosa en el pulmón, así como otras patologías pulmonares en IDCV, requieren biopsia para su diagnóstico.³⁷

Enfermedad gastrointestinal autoinmunitaria

El tejido linfoide asociado al intestino es el órgano linfoide más grande del cuerpo, con interfaz con el universo microbiano. Las condiciones inflamatorias gastrointestinales son comunes en IDCV y pueden

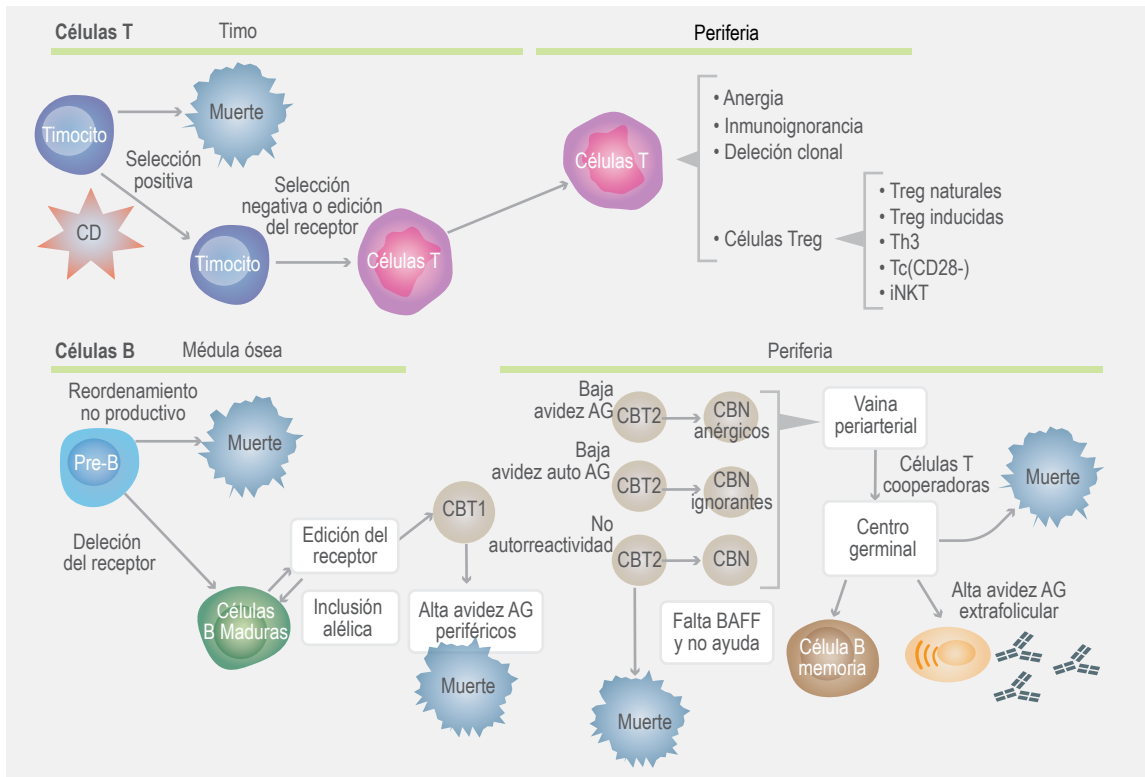


Figura 2. Fallas en la tolerancia central y periférica que llevan a procesos autoinmunitarios. Los timocitos reconocen los antígenos propios presentados en las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), las cuales son expresadas por células dendríticas interdigitadas ubicadas en la región corticomedular del timo. En la selección positiva, los linfocitos que reconocen con moderada afinidad los péptidos propios llegan a su fase final de maduración. Los timocitos que no forman un receptor apto para el reconocimiento antigénico mueren por apoptosis. Entre los linfocitos que sobreviven al proceso, hay una población que reacciona fuertemente ante los antígenos propios, la cual debe ser eliminada o modificada. Una vez identificados los linfocitos, existen dos alternativas: eliminación por apoptosis, mecanismo conocido como selección negativa; o disminución de la afinidad del receptor, también denominada edición del receptor. Se han identificado mecanismos adicionales de control que actúan en los órganos periféricos (tolerancia periférica). Entre los mecanismos involucrados en la tolerancia periférica se encuentran la anergia, la inmunoinnancia, la delección clonal periférica y las células T reguladoras. En sus etapas iniciales, el desarrollo de los linfocitos B ocurre en la médula. En el paso de linfocito pre-B a linfocito B inmaduro ocurre la recombinación somática, que reemplazará la cadena ligera del pre-BCR. En este punto, con el BCR completo, los linfocitos con alta avidez por autoantígenos son eliminados por delección clonal central y los que presentan moderada avidez experimentan edición del receptor. Otro fenómeno es la "inclusión alélica", que se refiere a que 50 % de las células B expresa dos o más cadenas livianas diferentes, en contraposición al concepto de "exclusión alélica", que postula que un linfocito maduro expresa solo una forma de cadena liviana y una forma de cadena pesada en su receptor, esto es, que las dos cadenas livianas que conforman el BCR son iguales. La inclusión alélica explica por qué un número importante de linfocitos autorreactivos escapa a la edición del receptor entran en los órganos periféricos. El 10 % de los linfocitos generados en la médula ósea sobreviven, migran al bazo como células B transicionales 1. Ahí, las células B transicionales que presentan avidez moderada o alta por autoantígenos son eliminadas; aquellas con avidez baja o muy baja entran en anergia o ignorancia. Las células BT2 anérgicas pueden revertir esta condición si son expuestas a fuertes dosis de BAFF, dosis altas de antígeno o estimulación fuerte de células T. Si lo anterior ocurre, estas células anérgicas sobreviven y se dirigen a los centros germinales junto con las células B ignorantes. La falla en el mecanismo de anergia ha sido implicada en la aparición de enfermedades autoinmunitarias. CD = células dendríticas, CBT = células B transicionales, CBN = células B *naïve*.

ocurrir en el estómago, intestino delgado y grueso. En el estómago se manifiesta la gastritis atrófica, que se asemeja a la gastritis autoinmunitaria, se presenta en la IDCV y puede llevar al desarrollo de anemia perniciosa, sin células antiparietales demostrables.²³

En el intestino delgado y colon, por razones poco claras, la enteropatía crónica puede acompañarse de autoinmunidad, hiperplasia linfoide y esplenomegalia en IDCV.³⁸ El síntoma gastrointestinal más frecuente es diarrea transitoria o persistente con pérdida de peso, comúnmente debido a *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Salmonella spp.*, citomegalovirus, *Campylobacter jejuni* o norovirus.³⁹ El problema crónico en la IDCV es una forma de enfermedad inflamatoria intestinal semejante a enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, que conduce a pérdida de peso, pérdida crónica de sangre, dolor abdominal y malabsorción. La enfermedad similar a la enfermedad inflamatoria intestinal se manifiesta típicamente después de que se ha realizado el diagnóstico de IDCV, pero también puede ser la condición de presentación.⁴⁰

Enfermedad dermatológica autoinmunitaria

Los reportes de casos de afectación dermatológica en IDCV incluyen alopecia total, liquen plano, psoriasis y vitiligo.^{23,41} Como se mencionó anteriormente, los granulomas se encuentran con mayor frecuencia en los pulmones y el tejido linfoide, pero también pueden encontrarse en la piel, donde pueden ser la manifestación clínica de presentación de la IDCV.⁴² La evaluación dermatológica de rutina permitirá el diagnóstico oportuno y el tratamiento.

Enfermedad hepática

Las enfermedades hepáticas no infecciosas asociadas a IDCV incluyen enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria e hiperplasia nodular regenerativa, las cuales pueden llevar a colestasis crónica e hipertensión portal de difícil manejo. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar fatiga, náuseas, vómitos, ictericia, ascitis o hepatoesplenomegalia y se ha encontrado que tienen problemas de várices esofágicas. Las evaluaciones de laboratorio demuestran elevaciones persistentes de la fosfatasa alcalina y enzimas hepáticas, con o sin aumentos significativos de bilirrubina. La histopatología demuestra inflamación portal y lobulillar ines-

pecífica, hepatitis de interfaz, infiltración de linfocitos, granulomas, fibrosis, esteatosis macrovesicular y neogénesis de los conductos biliares.⁴³

Defectos inmunológicos que provocan fallas en la tolerancia inmunológica

La distinción esencial entre autoantígeno y no autoantígeno se logra mediante mecanismos centrales y periféricos de tolerancia. Cuando estos mecanismos de tolerancia fallan, las manifestaciones pueden ocurrir, como lo ilustran ciertos trastornos. La selección central se basa en la fuerza de la afinidad de unión del antígeno a los receptores recién reordenados presentados en el timo y médula ósea, respectivamente. Por lo tanto, las mutaciones que afectan sin anular la recombinación de receptores de antígenos y las mutaciones que alteran la fuerza de señalización, especialmente del TCR, están a menudo asociadas a manifestaciones autoinmunitarias (Figura 2).⁴⁴

En cuanto a las células B, el BCR autorreactivo con alta afinidad se modifica primero mediante la edición del receptor en médula ósea; si el BCR permanece autorreactivo, se induce apoptosis. La segunda ronda de selección tiene lugar en el centro germinal, después de la hipermutación somática. La tolerancia central no puede controlar totalmente la autorreactividad, por lo que se liberan clones de células T y células B para permitir un amplio repertorio inmunológico; por lo tanto, los mecanismos de tolerancia periférica son importantes para evitar las manifestaciones autoinmunitarias⁴⁵ (Figura 2).

Los trastornos de la apoptosis, en los cuales están afectadas las vías del ligando Fas-Fas o de la caspasa, ocasionan enfermedades autoinmunitarias graves, citopenia y linfoproliferación debido a la supervivencia de clones autorreactivos en la periferia.⁴⁶ Una clave reguladora de la tolerancia periférica son naturalmente las células T reguladoras (Treg), que mantienen la homeostasis inmunológica por vía celular por medio de la proteína CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte associated protein 4*) y factores solubles, incluida la interleucina 10 y TGF β (*transforming growth factor- β*).⁴⁷ Además de las células Treg naturales y las inducibles, han sido identificados subconjuntos de células Treg y células B reguladoras.⁴⁸ El papel fundamental de las células Treg en la tolerancia ha sido ilustrada en pacientes con IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome*), debido a mutaciones en FOXP3.⁴⁹

Cuadro 4. Defectos monogénicos en pacientes con un fenotipo de inmunodeficiencia común variable y manifestaciones autoinmunitarias⁴⁵

Proteína (gen)	Función	Fenotipo inmunológico	Manifestaciones autoinmunitarias	Edad de inicio de síntomas
CTLA4 (<i>CTLA4</i>)	Transmite señales inhibitorias a las células T	↓ Ig, incremento de las células B CD21 ^{bajo} ; disregulación de las células Treg	Psoriasis, EA, TA, AHA, PTI, artritis, EPI, Sm	Niños y adultos
LBRA (<i>LRBA</i>)	Trafico de vesículas, autofagia y supervivencia celular	↓ IgG, IgA, defectos en la diferenciación de la células B y células plasmáticas. Disminución de la proliferación de la célula T, defectos en las célula IT de memoria, folicular y Treg; incremento de apoptosis	EA, AHA, PTI, TA, miastenia <i>gravis</i> , IPEX <i>like</i> , EPI, DHC, granuloma cerebral	Usualmente < 4 años
PI3Kδ p110 (<i>PIK3CD</i>) APDS1	Crecimiento celular, proliferación, movilidad y supervivencia celular. Generación de segundos mensajeros PIP3	↓IgM, ↓IgG2, linfopenia, incremento células B transicionales, incremento de apoptosis de células T, reducida producción de citocinas	AHA, TA, GN, EPI, Sm	Primera infancia, rara vez en adulto
PI3Kδ p85 (<i>PIK3R1</i>) APDS2	Crecimiento celular, proliferación, movilidad y supervivencia celular. Generación de segundos mensajeros PIP3	↓IgG, IgM normal a alto, defectos de proliferación de células B y T. ↓Células B naïve, ↓Células NK, neutropenia	EA, EPI, LP	Primera infancia, rara vez en adulto
NF-κB1 (<i>NFKB1</i>)	p105/p50, ensambla varias combinaciones para permitir transcripción de genes mediados por NF-κB	↓IgG, IgM e IgA	EA, TA, PTI, AHA, NA, EPI, alopecia, Sm	Desde la infancia hasta adultos mayores
NF-κB2 (<i>NFKB2</i>)	p100/p52, ensambla varias combinaciones para permitir transcripción de genes mediados por NF-κB.	↓IgG, IgM e IgA; ↓Células B de memoria y células plasmáticas; incremento en la relación CD4/CD8; reducción de las células NK y toxicidad	Alopecia, PTI, inflamación SNC	Niños
PLCγ2 (<i>PLCG2</i>) PLAID	Convierte PIP2 en IP3, el cual se une a receptores localizados en el retículo endoplasmático	↓IgM e IgA, reducida células B de memoria, reducción en células NK, ANA+	TA, urticaria al frío, vitiligo, artritis, GD	Niños y adultos
PKCδ (<i>PKCD</i>)	Control en la proliferación celular y apoptosis	↓IgG, IgM e IgA, disminución de células B de memoria, incremento de células B CD21 ^{bajo}	LES, GN, artritis, alopecia, AHA, vasculitis SNC, TA, LPR	Niños

Continúa en la siguiente página...

... Viene de la página anterior

STAT3 GOF (APRF)	Mediador en la expresión de diversos genes en respuesta a determinados estímulos celulares. Función importante en multitud de procesos celulares	↓IgG, IgM e IgA, defectos en la diferenciación de la célula B, Incremento en las DNT, disminución de las células Th17, Treg y NK	DMID, PTI, AHA, NA, EPI, uveítis, enfermedad por micobacterias, alergias, leucemias, eosinofilia	Niños y jóvenes
TACI (TNFRSF13B)	Se une a APRIL y BAFF, para supervivencia y diferenciación de células B	↓IgG, IgM e IgA, reducidas células B de memoria, reducidas células T <i>naïve</i>	AHA, PTI, EPI, EA, LP, EG	Niños y adultos
ICOS (ICOS)	Molécula coestimuladora importante para la secreción de IL-10 y la diferenciación terminal de la célula B	↓IgG, IgM e IgA, reducida células B de memoria, Las células T no expresan ICOS después de activarlas	EA, varias citopenias autoinmunitarias, artritis	niños y adultos

EA = enteropatía autoinmunitaria, AHA = anemia hemolítica autoinmunitaria, NA = neutropenia autoinmunitaria, TA = tiroiditis autoinmunitaria, APDS = síndrome de PI3K activado, DNT = células T dobles negativas (CD4⁻, CD8⁻), EG = enfermedad granulomatosa, DHC = deficiencia en la hormona del crecimiento, GN = glomerulonefritis, DMID = diabetes mellitas insulino dependiente, Ig = inmunoglobulina, EPI = enfermedad pulmonar intersticial, PTI = púrpura trombocitopenia idiopática, LP = linfoproliferación, LAD = linfadenopatías, SNC = sistema nervioso central, PLAID = fosfolipasa C gamma-2 asociada a deficiencia de anticuerpos y desregularización inmunitaria, Sm = esplenomegalia, ↓ Baja concentración.

Varios grupos han encontrado defectos en las células Treg, tanto en número como en función, en pacientes con IDCV, particularmente en aquellos con autoinmunidad.^{50,51} Se han identificado dos defectos moleculares que afectan la función de las células Treg: la haploinsuficiencia de CTLA-4, un receptor que actúa como regulador negativo en las células Treg y la deficiencia de CTLA-4, que deteriora la función de estas células y lleva a procesos de autoinmunidad sistémica severa con progresiva hipogammaglobulinemia.⁵² La deficiencia de la proteína LRBA causa un síndrome similar a IDCV con autoinmunidad.⁵³ Recientemente, Lo *et al.* vinculó ambas formas de inmunodeficiencia porque LRBA participa en el tráfico vesicular y en el reciclaje de receptores como CTLA-4 en las células T.⁵⁴

Las vías de señalización intracelular son esenciales para varios procesos que incluyen activación celular, diferenciación, supervivencia y apoptosis. La adecuada señalización del TCR es necesaria para la selección tímica de las células T. La señalización defectuosa del TCR se ha observado en pacientes con IDCV en varios estudios,⁵⁵ pero hasta ahora no se ha establecido un vínculo formal con los procesos autoinmunitarios. Por el contrario, varias señales deficientes en las células B se han asociado a procesos autoinmunitarios similares a IDCV. La pri-

mera en ser reportada fue la aparición de autoinmunidad en pacientes con defectos moleculares del complejo correceptor BCR, incluidos CD19 y CD81.^{56,57} De la intrincada interacción entre varias señales durante la activación de los linfocitos, dos importantes vías de señalización genéticamente afectadas en los pacientes son las moléculas PI3K (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate-kinase*) y NF-κB (*nuclear factor kappa B*). PI3K pertenece a una familia de diferentes clases de enzimas activadoras y reguladoras, que permiten segundos mensajeros en las células inmunes especialmente importante para su longevidad. Mutaciones en ganancia de función o pérdida de función en los componentes reguladores de PI3K causan inmunodeficiencia con hipogammaglobulinemia, células T senescentes, linfoproliferación y autoinmunidad.^{58,59}

A través de una cascada de eventos de fosforilación, la señalización de NF-κB se inicia mediante la formación de heterotrímeros entre BCL10 (*B-cell lymphoma*), MALT1 (*mucosa associated lymphoid tissue lymphoma-translocation gene*) y CARD11 (*caspase recruit domain protein*) en linfocitos. Defectos monogénicos en los componentes de la vías de señalización NF-κB a menudo se presentan tempranamente y como una inmunodeficiencia combinada; hasta ahora se han descrito principalmente manifes-

Cuadro 5. Tratamiento para pacientes con inmunodeficiencia común variable y manifestaciones autoinmunitarias²³

	Autoinmunidad	Tratamiento
Hematológicas	• Púrpura trombocitopenia idiopática • Anemia hemolítica autoinmunitaria • Neutropenia autoinmunitaria	• Corticosteroides • Altas dosis de inmunoglobulina • Receptor de la trombopoyetina • Sirolimus • Espectomía • Rituximab
Reumatológicas	• Lupus eritematoso sistémico • Síndrome de Sjögren • Artritis reumatoide • Vasculitis	• Metrotexate • Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) • Micofenolato de mofetilo • Ciclofosfamida • Rituximab • Infliximab • Abatacept
Pulmonares	• Enfermedad intersticial linfocítica pulmonar • Enfermedad granulomatosa	• Corticosteroides • Ciclofosfamida • Ciclosporina • Azatioprina • Rituximab • Infliximab • Micofenolato de mofetilo
Gastrointestinales	• Enfermedad inflamatoria intestinal • Aplanamiento de las vellosidades intestinales • Hiperplasia nodular linfocítica • Cirrosis • Hepatitis • Anemia perniciosa • Gastritis atrófica	• Corticosteroides • Antibióticos 6-MP • Azatioprina • Ciclosporina • Adalimumab • Entanercept • Infliximab • Rituximab • Vedolizumab
Dermatológicas	• Alopecia • Eccema • Vitiligo • Psoriasis • Liquen plano granulomatoso	• Emolientes • Esteroides tópicos • Rituximab

taciones inflamatorias y enteropatías.⁴⁵ Por el contrario, los defectos en las subunidades NF- κ B1 y NF- κ B2, descubiertos recientemente en casos familiares de IDCV, están claramente asociados a diferentes formas de manifestaciones autoinmunitarias.^{60,61}

Por otra parte, mutaciones que afectan a la proteína ICOS (*inducible T-cell coestimulator*) están relacionadas con defectos en la vía de NF- κ B, ya que los receptores de ICOS activan a NF- κ B, activación

esencial para la diferenciación terminal de las células B y la tolerancia inmune.⁶² Ambas deficiencias de ICOS y NF- κ B resultan en un fenotipo parecido a IDCV con manifestaciones autoinmunitarias.⁶³

Una mutación en PLC γ 2 (*1-phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate phosphodiesterase gamma 2*) conduce a un síndrome con urticaria por frío, hipogammaglobulinemia y autoinmunidad, posiblemente debido a que la señal PLC γ 2 está constantemente

activa.⁶⁴ En forma similar, los defectos homocigotos en PKC δ (*protein kinase C delta*) causan procesos autoinmunitarios acompañados de deficiencia de anticuerpos en algunos pacientes, debido a pérdida de un regulador negativo de activación de células B, defectos en la señalización a través del BCR, disminución del calcio intracelular e internalización del complejo del BCR.⁶⁵

El deterioro de la señalización intracelular de los linfocitos puede interferir con la activación y selección, que se manifiesta en autoinmunidad e inmunodeficiencia. Además, la activación y selección de linfocitos está controlada por las citocinas y la inducción de los STAT (*signal transducer and activator of transcription*), que desempeñan funciones específicas en la supervivencia y diferenciación de los linfocitos. Recientemente, mutaciones de ganancia de función en STAT1 y STAT3 se asociaron a manifestaciones clínicas de inmunodeficiencias, hipogammaglobulinemia y disregulación inmunológica. Aunque la candidiasis mucocutánea crónica se manifiesta en mutaciones de ganancia de función en STAT1 y se asocia a alteración de la inmunidad de las células Th17, el fenotipo es similar a IPEX, con hipogammaglobulinemia en algunos pacientes a pesar del conteo y función normales de las células Treg.⁶⁶ Respecto a las mutaciones heterocigotas de ganancia de función en STAT3, se ha visto que 50 % de estos pacientes tiene hipogammaglobulinemia y en casi todos existe autoinmunidad multiorgánica secundaria a una reducción de la función de las células Treg.⁶⁷

Un defecto monogénico que se describió en pacientes con IDCV y que tiene manifestaciones autoinmunitarias fue la deficiencia de la proteína TACI (*transmembrane activator and CAML interactor*). Especialmente pacientes con mutaciones heterocigotas muestran mayor riesgo de autoinmunidad debido a una selección central y periférica alterada.⁶⁸ Curiosamente, la deficiencia completa de BAFF-R (*B-cell activating factor receptor*) no está asociada a enfermedades autoinmunitarias.⁶⁹ En el cuadro 4 se indican los defectos monogénicos en pacientes con un fenotipo de IDCV y manifestaciones autoinmunitarias.

Tratamiento para pacientes con IDCV y manifestaciones autoinmunitarias

Para el tratamiento de pacientes con IDCV y enfermedades autoinmunitarias se han utilizado agentes inmunosupresores amplios, incluidos los corticos-

teroides, metotrexato y azatioprina, entre otros, que pueden colocar a los pacientes, ya inmunodeficientes, con un riesgo aún mayor de infecciones. Para pacientes con IDCV y un defecto genéticamente indefinido, el uso de rituximab para citopenias autoinmunitarias en IDCV es uno de los tratamientos más eficaces y seguros. Su uso fue documentado por primera vez en 2004^{70,71} y su eficacia y seguridad están bien establecidas, especialmente para la púrpura trombocitopenia idiopática.⁷²

Si bien la eficacia de rituximab con citopenias autoinmunitarias puede deberse en parte a la disminución de células B y, como consecuencia, el agotamiento de los autoanticuerpos. Se cree que su éxito en pacientes con IDCV también se debe en parte a su efecto sobre las células T, destacando nuevamente la importancia de anomalías de células T en IDCV. Está documentado el riesgo potencial de linfopenia persistente de células B después del tratamiento con rituximab,⁷³ pero este riesgo se compensa con el continuo uso de terapia de reemplazo de inmunoglobulina.

En 2008, la Food and Drug Administration aprobó otras terapias que incluyen agonistas del receptor de trombopoyetina para el tratamiento de la trombocitopenia asociada a cirrosis, los cuales han demostrado éxito en el tratamiento de la trombocitopenia en IDCV y otras inmunodeficiencias.⁷⁴ Las lesiones inflamatorias y granulomatosas de los pulmones, hígado e intestino responden mal a la terapia de reemplazo de inmunoglobulina sola y, por lo tanto, a menudo requieren corticosteroides, eventualmente en combinación con inmunosupresores (ciclosporina A, azatioprina y otros).⁷⁵

En los últimos años, gracias a los recientes avances moleculares y hallazgos genéticos en la IDCV, se han aplicado enfoques más específicos que conducen a mejores resultados a través de la medicina de precisión. Un ejemplo sería el medicamento abatacept, una proteína compuesta por la región Fc de la IgG1 fusionada al dominio extracelular del receptor proteínico CTLA-4, que se ha utilizado para tratar enfermedades autoinmunitarias y que mostró resultados prometedores. El abatacept inhibe la activación de las células T, bloqueando selectivamente la unión específica de los receptores de CD89/CD86 de las células presentadoras de antígeno al CD28 de las células T. Para las deficiencias de CTLA y LRBA, abatacept ha demostrado buenos resultados.⁷⁶

Aún faltan ensayos prospectivos sobre la efectividad de los fármacos inmunosupresores en la IDCV. La esperanza de vida de los pacientes con IDCV ha mejorado considerablemente durante los últimos 30 años, desde los primeros 12 años hasta más de 50 años en la actualidad. La reducción de la supervivencia se asoció significativamente a la edad en el momento del diagnóstico, menor IgG basal, mayor IgM y menos células B periféricas. El riesgo de muerte fue 11 veces mayor para los pacientes con complicaciones no infecciosas como linfoma, hepatitis crónica, enfermedad pulmonar estructural, enfermedad gastrointestinal crónica y manifestaciones autoinmunitarias.²⁶ Por lo tanto, el desarrollo de mejores marcadores de diagnóstico sustitutos para la presencia y actividad de estas complicaciones secundarias, así como nuevos enfoques terapéuticos, son un desafío importante para los próximos años en la atención de los pacientes con IDCV. En el cuadro 5 se resumen las estrategias terapéuticas que en la actualidad se utilizan para el tratamiento de los pacientes con IDCV y manifestaciones autoinmunitarias.

Conclusión

Se sabe que la autoinmunidad es parte de los síntomas de presentación y del curso clínico de las IDCV. En algunos pacientes, las manifestaciones autoinmunitarias han sido la primera manifestación, especialmente las citopenias autoinmunitarias, por lo tanto, se aconseja la detección rutinaria de la concen-

tración de inmunoglobulinas en suero en pacientes que cursan con alguna citopenia autoinmunitaria. El tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias es difícil en los pacientes con IDCV, en vista de que puede ser necesaria una inmunosupresión prolongada, indeseable en estos pacientes.

Estas condiciones plantean importantes desafíos diagnósticos y terapéuticos para los médicos que atienden a estos pacientes. La causa genética de la IDCV sigue siendo desconocida en la inmensa mayoría de los pacientes; la secuenciación masiva ha proporcionado un nuevo enfoque para identificar las mutaciones en pacientes con IDCV. Se espera que, con la ayuda de los avances recientes en el diagnóstico genético, cambien los regímenes terapéuticos en las complicaciones autoinmunitarias, con el empleo de anticuerpos monoclonales específicos en las células inmunes, moléculas de bioingeniería dirigidas contra citocinas proinflamatorias, que mejoren o reemplacen gradualmente a las terapias inmunosupresoras convencionales.

Otras innovaciones, incluida la expansión de células Treg e, incluso, la alteración de la composición de la microflora de la mucosa (con bacterias comensales de bioingeniería) también están generando herramientas útiles para el tratamiento de la autoinmunidad en pacientes con IDCV. Los nuevos conocimientos pueden ayudar a comprender mejor las bases de los procesos autoinmunitarios en los pacientes con IDCV, lo cual servirá para atenderlos eficazmente.

Referencias

1. Janeway CA, Apter L, Glitman D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians*. 1953;66:200-202.
2. 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
3. Salzer U, Warnatz K, Peter HH. Common variable immunodeficiency - an update. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):1-11. DOI: 10.1186/ar4032
4. Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, Veneri D, Argentino G, Moretta F, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev*. 2016;15(9):877-882. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.011
5. 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;122:156-162. DOI: 10.1016/j.clim.2006.10.002
6. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet*. 2008;372(9637):956-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61199-X
7. Yong PFK, 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

8. Di Renzo M, Pasqui AL, Auteri A. Common variable immunodeficiency: a review. *Clin Exp Med*. 2004;3(4):211-217. DOI: 10.1007/s10238-004-0027-2
9. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2005;94(5 Suppl 1):S1-S63. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61142-8
10. Hammarström 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
11. Morimoto Y, Routes JM. Immunodeficiency overview. *Prim Care*. 2008;35(1):159-173. DOI: 10.1016/j.pop.2007.09.004
12. Mehra A, Sidi P, Doucette J, Estrella L, Rouvelas H, Cunningham-Rundles C. Subspecialty evaluation of chronically ill hospitalized patients with suspected immune defects. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2007;99(2):143-150. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60638-2
13. Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, Guzman D, Veit D, Kindle G, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(2):306-312. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03292.x
14. Deane S, Selmi C, Naguwa SM, Teuber SS, Gershwin ME. Common variable immunodeficiency: etiological and treatment issues. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(4):311-324. DOI: 10.1159/000226232
15. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(3):281-283. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60665-5
16. Conley ME. Diagnostic guidelines - An international consensus document. *Clin Immunol*. 1999;93(3):189. DOI: 10.1006/clim.1999.4798
17. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008;112(2):277-286. DOI: 10.1182/blood-2007-11-124545
18. Gomes-Ochtrop ML, Goldacker S, May AM, Rizzi M, Draeger R, Hauschke D, et al. T and B lymphocyte abnormalities in bone marrow biopsies of common variable immunodeficiency. *Blood*. 2016;118(2):309-318. DOI: 10.1182/blood-2010-11-321695
19. Taubenheim N, von Hornung M, Durandy A, Warnatz K, Corcoran L, Peter H, et al. Defined blocks in terminal plasma cell differentiation of common variable immunodeficiency patients. *J Immunol*. 2005;175(8):5498-5503. DOI: 10.4049/jimmunol.175.8.5498
20. Agematsu K, Fututani T, Hokibara S, Kobayashi M, Takamoto M, Tsukada S, et al. Absence of memory B cells in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2002;103(1):34-42. DOI: 10.1006/clim.2001.5197
21. Piqueras B, Lavenue-Bobbled C, Galicier L, Bergeron-van der Cruyssen F, Mouthon L, Chevret S, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol*. 2003;23(5):385-400. DOI: 10.1023/a:1025373601374
22. Warnatz K, Denz A, Dräger R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27+IgM-IgD-) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood*. 2002;99(5):1544-1551. DOI: 10.1182/blood.v99.5.1544
23. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(5):454-460. DOI: 10.1016/j.anai.2019.07.014
24. Warnatz K, Voll RE. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Front Immunol*. 2012;3:210. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00210
25. Feuille EJ, Anooshiravani N, Sullivan KE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C. Autoimmune cytopenias and associated conditions in CVID: a report From the USIDNET registry. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):28-34. DOI: 10.1007/s10875-017-0456-9
26. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2016;119(7):1650-1657. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377945

27. Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun.* 2005;25(1):57-62. DOI: 10.1016/j.jaut.2005.04.006
28. Guffroy A, Mourot-Cottet R, Gérard L, Gies V, Lagresle C, Pouliet A, et al. Neutropenia in patients with common variable immunodeficiency: a rare event associated with severe outcome. *J Clin Immunol.* 2017;37(7):715-726. DOI: 10.1007/s10875-017-0434-2
29. Gutiérrez MJ, Sullivan KE, Fuleihan R, Bingham CO. Phenotypic characterization of patients with rheumatologic manifestations of common variable immunodeficiency. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(2):318-326. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.013
30. Abolhassani H, Amirkashani D, Parvaneh N, Mohammadinejad P, Gharib B, Shahinpour S, et al. Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(5):323-329.
31. Ramírez-Vargas N, Arabin-Oropeza SE, Mojica-Martínez D, Yamazaki-Nakashimada MA, de la Luz-García-Cruz M, Terán-Juárez LM, et al. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(3):235-240. DOI: 10.1016/j.aller.2013.01.007
32. Maglione PJ. Autoimmune and lymphoproliferative complications of common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(3):1-10. DOI: 10.1007/s11882-016-0597-6
33. Rao DA, Gurish MF, Marshall JL, Slowikowski K, Fonseka CY, Liu Y, et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature.* 2017;542(7639):110-114. DOI: 10.1038/nature20810
34. Maglione PJ, Overbey JR, Cunningham-Rundles C. Progression of CVID interstitial lung disease accompanies distinct pulmonary and laboratory findings. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(6):941-950. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.07.004
35. Ayubi E, Safiri S. Predictors of granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency: methodological issues. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2017;119(3):296. DOI: 10.1016/j.anai.2017.06.005
36. Maglione PJ, Ko HM, Beasley MB, Strauchen JA, Cunningham-Rundles C. Tertiary lymphoid neogenesis is a component of pulmonary lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):535-542. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.022
37. 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
38. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(1):7-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1077
39. Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, Montgomery EA. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(12):1800-1812. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3180cab60c
40. Agarwal S, Smereka P, Harpaz N, Cunningham-Rundles C, Mayer L. Characterization of immunologic defects in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with intestinal disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):251-259. DOI: 10.1002/ibd.21376
41. Megna M, Pecoraro A, Balato N, Villani A, Crescenzi L, Balato A, et al. Psoriasis in a cohort of patients with common variable immunodeficiency. *Br J Dermatol.* 2019;180(4):935-936. DOI: 10.1111/bjd.17408
42. Plana Pla A, Bassas-Vila J, Roure S, Ferrándiz C. Necrotizing and sarcoidal granulomas in the skin and synovial membrane, associated with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(4):379-382. DOI: 10.1111/ced.12543
43. Pollock G, Sharma A, Minuk GY. Autoimmune hepatitis in a patient with common variable immunodeficiency. *ACG Case Reports J.* 2020;7(11):e00467. DOI: 10.14309/crj.0000000000000467
44. Liston A, Enders A, Siggs OM. Unravelling the association of partial T-cell immunodeficiency and immune dysregulation. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(7):545-558. DOI: 10.1038/nri2336

45. van de Ven AAJM, Warnatz K. The autoimmune conundrum in common variable immunodeficiency disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(6):514-524. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000218
46. Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE, Dale JK, Middleton LA, Lin AY, et al. Dominant interfering fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell*. 1995;81(6):935-946. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90013-6
47. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3 + regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(7):490-500. DOI: 10.1038/nri2785
48. Rosser EC, Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. *Immunity*. 2015;42(4):607-612. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.04.005
49. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001;27(1):20-21. DOI: 10.1038/83713
50. Arumugakani G, Wood PMD, Carter CRD. Frequency of treg cells is reduced in CVID patients with autoimmunity and splenomegaly and is associated with expanded CD21lo B lymphocytes. *J Clin Immunol*. 2010;30(2):292-300. DOI: 10.1007/s10875-009-9351-3
51. López-Herrera G, Segura-Méndez N, O'Farrell-Romanillos P, Núñez-Núñez M, Zárate-Hernández M, Mogica-Martínez D, et al. Low percentages of regulatory T cells in common variable immunodeficiency (CVID) patients with autoimmune diseases and its association with increased numbers of CD4 + CD45RO + T and CD21 low B cells. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(5):457-466. DOI: 10.1016/j.aller.2019.01.003
52. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med*. 2014;20(12):1410-1416. DOI: 10.1038/nm.3746
53. Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarstro Q, Trujillo-Vargas CM, Phadwal K, Simon AK, et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet*. 2012;90:986-1001. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.04.015
54. Lo B, Zhang K, Lu W, Zheng L, Zhang Q, Kanellopoulou C, et al. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. *Science*. 2015;349(6246):436-440. DOI: 10.1126/science.aaa1663
55. Aspalter RM, Eibl MM, Wolf HM. Defective T-cell activation caused by impairment of the TNF receptor 2 costimulatory pathway in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1193-200. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.07.004
56. van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, van Noesel CJM, van Tol MJD, Woellner C, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med*. 2006;354(18):1901-1912. DOI: 10.1056/NEJMoa051568
57. van Zelm MC, van Dongen JJM, van der Burg M, Smet J, Adams B, Mascart F, et al. CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody deficiency. *J Clin Invest*. 2010;120(4):1265-1274. DOI: 10.1172/JCI39748
58. Angulo I, Vadas O, Garçon F, Banham-Hall E, Plagnol V, Leahy TR, et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*. 2013;342(6160):866-871. DOI: 10.1126/science.1243292
59. Deau M-C, Heurtier L, Frange P, Suarez F, Bole-Feysot C, Nitschke P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest*. 2014;124(9):3923-3928. DOI: 10.1172/JCI75746
60. Fliegauf M, Bryant VL, Frede N, Slade C, Woon ST, Lehnert K, et al. Haploinsufficiency of the NF- κ B1 subunit p50 in common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 2015;97(3):389-403. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.07.008
61. Lindsley AW, Qian Y, Valencia CA, Shah K, Zhang K, Assa'ad A. Combined immune deficiency in a patient with a novel NFKB2 mutation. *J Clin Immunol*. 2014;34(8):910-915. DOI: 10.1007/s10875-014-0095-3

62. Grimbacher B, Huttoff A, Schlesier M, Glocker E, Warnatz K, Dräger R, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol.* 2003;4(3):261-268. DOI: 10.1038/ni902
63. Bogaert JA, 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
64. Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, Freeman AF, Datta S, Torabi-Parizi P, et al. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med.* 2012;366(4):330-338. DOI: 10.1056/NEJMoa1102140
65. Belot A, Kasher PR, Trotter EW, Foray AP, Debaud AL, Rice GI, et al. Protein kinase C δ deficiency causes mendelian systemic lupus erythematosus with B cell-defective apoptosis and hyperproliferation. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):2161-2171. DOI: 10.1002/art.38008
66. Uzel G, Sampaio EP, Lawrence MG, Hsu AP, Hackett M, Dorsey MJ, et al. Dominant gain-of-function STAT1 mutations in FOXP3 wild-type immune dysregulation-polyendocrinopathy-enteropathy-X-linked-like syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1611-1623. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.11.054
67. Milner JD, Vogel TP, Forbes L, Ma CA, Stray-Pedersen A, Niemela JE, et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. *Blood.* 2015;125(4):591-599. DOI: 10.1182/blood-2014-09-602763
68. Romberg N, Chamberlain N, Saadoun D, Gentile M, Kinnunen T, Ng YS, et al. CVID-associated TAC1 mutations affect autoreactive B cell selection and activation. *J Clin Invest.* 2013;123(10):4283-4293. DOI: 10.1172/JCI69854
69. Warnatz K, Salzer U, Rizzi M, Fischer B, Gutenberger S, Bo J, et al. B-cell activating factor receptor deficiency is associated with an adult-onset antibody deficiency syndrome in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(33):13945-13950. DOI: 10.1073/pnas.0903543106
70. Gereige JD, Maglione PJ. Current understanding and recent developments in common variable immunodeficiency associated autoimmunity. *Front Immunol.* 2019;10:2753. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02753
71. Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(4):254-263. DOI: 10.1097/01.md.0000133624.65946.40
72. Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C, Galicier L, Dechartres A, Berezne A, et al. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol.* 2011;155(4):498-508. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08880.x
73. Kano G, Nakatani T, Yagi K, Sakamoto I, Imamura T. Complicated pathophysiology behind rituximab-induced persistent hypogammaglobulinemia. *Immunol Lett.* 2014;159(1-2):76-78. DOI: 10.1016/j.imlet.2013.10.005
74. Carrabba M, Barcellini W, Fabio G. Use of thrombopoietin-receptor agonist in CVID-associated immune thrombocytopenia. *J Clin Immunol.* 2016;36(5):434-436. DOI: 10.1007/s10875-016-0282-5
75. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, Cool CD, Brown KK, Routes JM. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):415-421. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.05.057
76. Uzel G, Karanovic D, Su H, Rump A, Agharahimi A, Holland SM, et al. Management of cytopenias in CTLA4 haploinsufficiency using abatacept and sirolimus. *Blood.* 2018;132(1):2409. DOI: 10.1182/blood-2018-09-120185

Risk, association, and impact measures in clinical research studies. How to interpret them for their application in medical care

Medidas de riesgo, asociación e impacto en los estudios de investigación clínica. Cómo interpretarlas para su aplicación en la atención médica

Mario Enrique Rendón-Macías,¹ Heladia García,² Miguel Ángel Villasís-Keever²

Abstract

The practice of evidence-based medicine includes the critical analysis of clinical research studies, and, within it, the interpretation of the results reported. In addition, to statistical data, there are estimators that can help clinicians transfer research findings to routine clinical practice. These estimators are measures of risk, association, and impact. Risk measures report current uncertainty or probability (prevalence of a disease, sensitivity, specificity) or for future events (cumulative incidence, incidence density). Measures of association are related to the identification of the risk in order to determine whether certain factors increase or decrease the probability of development of a disease (relative risk, odds ratio, hazard ratio). While measures of impact allow, among other things, to estimate the effect of a treatment (relative risk reduction, absolute risk reduction, number needed to treat). In this review, each of these estimators is described, defined, and presented with examples.

Key words: Risk measures; Measures of association; Measures of impact; Evidence-based medicine

Este artículo debe citarse como: Rendón-Macías ME, García H, Villasís-Keever MÁ. Medidas de riesgo, asociación e impacto en los estudios de investigación clínica. Cómo interpretarlas para su aplicación en la atención médica. Rev Alerg Mex. 2021;68(1):65-75

ORCID

Mario Enrique Rendón-Macías, 0000-0001-7310-6656; Heladia García, 0000-0003-0044-1095; Miguel Ángel Villasís-Keever, 0000-0002-8566-0811

¹Universidad Panamericana, Facultad de Medicina, Departamento de Salud Pública, Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Coordinación de Investigación Médica, Ciudad de México, México

Recibido: 2021-03-16

Aceptado: 2021-03-23

DOI: 10.29262/ram.v68i1.886

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



Resumen

Parte del ejercicio de la medicina basada en evidencia incluye el análisis crítico de los estudios de investigación clínica y dentro de este, la interpretación de los resultados presentados. Además de los datos estadísticos, existen estimadores que pueden ayudar a los clínicos a trasladar los hallazgos de las investigaciones a la práctica clínica habitual. Estos estimadores son las medidas de riesgo, asociación e impacto. Las medidas de riesgo informan sobre la incertidumbre o probabilidad en el presente (prevalencia de una enfermedad, sensibilidad, especificidad) o para eventos futuros (incidencia acumulada, densidad de incidencia). Las medidas de asociación se relacionan con la identificación del riesgo para determinar si ciertos factores aumentan o disminuyen la probabilidad del desarrollo de una enfermedad (riesgo relativo, razón de momios, cociente de riesgo). Mientras que las medidas de impacto permiten, entre otros, estimar el efecto de un tratamiento (reducción del riesgo relativo, reducción del riesgo absoluto, número necesario por tratar). En esta revisión se describen, definen y presentan ejemplos de cada uno de estos estimadores.

Palabras clave: Medidas de riesgo; Medidas de asociación; Medidas de impacto; Medicina basada en evidencias

Abreviaturas y siglas

EAT, efecto absoluto del tratamiento
ERT, efecto relativo del tratamiento
HR, *hazard ratio*
IRA, incremento de riesgo absoluto
NNH, número necesario por dañar
NNT, número necesario por tratar
OR, *odds ratio*
PARA, porcentaje de riesgo atribuible

PRAP, porcentaje de riesgo atribuible poblacional
RA, riesgo absoluto
RM, razón de momios
RR, riesgo relativo
RRA, reducción del riesgo absoluto
RRR, reducción del riesgo relativo
TEC, tasa de eventos en el grupo control
TEE, tasa de eventos en el grupo experimental

Antecedentes

En la práctica clínica, es necesario mantenerse al día, a fin de mejorar o mantener la calidad de la atención de los pacientes que habitualmente se tratan. Este proceso de actualización incluye, además de los cursos de educación médica continua, la lectura crítica de estudios clínicos de investigación publicados, en los cuales se describe la capacidad diagnóstica de nuevos métodos, la evaluación de tratamientos, así como el reconocimiento de factores pronósticos o de factores de riesgo. Generalmente, en estos estudios de investigación se utilizan análisis estadísticos para informar los resultados, sin embargo, frecuentemente (por la falta de capacitación) los médicos clínicos no los comprenden, por lo cual se evita leer el apartado de resultados, incluyendo las tablas o gráficas, y solamente se enfocan a las conclusiones.

Una parte fundamental de la medicina basada en evidencias es que los clínicos puedan analizar

críticamente los estudios de investigación, para que determinen la conveniencia de incorporar sus resultados a los pacientes que atienden.¹ Este análisis incluye interpretar los resultados de las investigaciones, así como tener la capacidad de anticipar si la incorporación de esa información logrará beneficiar a sus pacientes. Al respecto, desde hace años se ha reconocido que cuando se presentan resultados “estadísticamente significativos” (generalmente basados en valores de $p < 0.05$), quienes no son expertos en estadística los toma como verdaderos y entonces los aplican en sus pacientes, esperando observar los mismos efectos que se señalan en las investigaciones; sin embargo, se tiene que reconocer que no necesariamente tienen ese significado.

Por esta razón, como parte del aprendizaje de la medicina basada en evidencias, se ha establecido que para tratar de aplicar los hallazgos de la investigación en la clínica tienen mayor utilidad las medidas

de efecto, como el riesgo relativo (RR), la razón de momios (RM) y el número necesario por tratar (NNT), porque será más fácil trasladar la información a un paciente en particular.^{1,2}

Partiendo de que, en el ámbito clínico, los ejes de la atención son el diagnóstico, tratamiento, pronóstico y la búsqueda de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades, este artículo tiene como objetivo mostrar, mediante ejemplos, los conceptos necesarios para la comprensión y uso de las medidas de riesgo, de asociación y de impacto. Para hacer el discurso más amigable, en los ejemplos se trató de evitar la utilización de fórmulas, las cuales pueden ser consultadas en textos especializados,^{1,3} pero también están sintetizadas en la Figura 1.

Medidas de riesgo y asociación^{1,3,4,5}

Como parte del proceso de atención de cualquier paciente, los médicos buscan conocer si una persona tiene o no una enfermedad (proceso diagnóstico), si es posible tomar medidas para revertir el problema (ofrecer tratamiento), o bien, prever el desenlace a futuro (pronosticar qué le sucederá al paciente, como la curación). En estos dilemas, los médicos lidian con cierto grado de incertidumbre, misma que definimos como “riesgo”. Al respecto, la Real Academia de la Lengua Española define el riesgo como “contingencia o proximidad a un daño”; precisamente, la condición en la atención médica implica esto. Prácticamente, la forma de estimar el riesgo es a través de probabilidades, las cuales pueden ser emitidas por el

	Tener el evento	No tener el evento	Total
	Riesgo actual		
Tipo de estudio:	1a Diagnóstico		
Positivo a la prueba	A (verdadero positivo)	B (falso positivo)	A + B
Negativo a la prueba	C (falso negativo)	D (verdadero negativo)	C + D
	A + C	B + D	
	Riesgo futuro		
Tipo de estudio:	1b Causalidad-tratamiento-pronóstico		
Expuesto a factor	A (caso expuesto)	B (control expuesto)	A + B
No expuesto a factor	C (caso no expuesto)	D (control no expuesto)	C + D
	Riesgo futuro		
Tipo de estudio:	1c Causalidad- tratamiento-pronóstico		
Expuesto a factor	A (desarrolló el evento)	B (no desarrolló el evento)	A + B
No expuesto a factor	C (desarrolló el evento)	D (no desarrolló el evento)	C + D
	Riesgo futuro		
Tipo de estudio:	1d Causalidad-tratamiento-pronóstico		
Expuesto a factor	A (caso expuesto)	Tiempo-persona expuesta	
No expuesto a factor	C (caso no expuesto)	Tiempo-persona no expuesta	

Figura 1. Análisis simplificados de riesgo actual y futuro.

método frecuentista (porcentaje o número de veces que sucede un evento, dividido entre el número de intentos) o bayesiano (percepción o proporción de veracidad).⁶ Debido a que la forma frecuentista es la más usada en la literatura médico-científica, es la que se presentará a continuación.

Existen dos formas de analizar el riesgo en los estudios: *riesgo actual* y *riesgo futuro*. El riesgo actual implica que las personas ya tienen la condición no deseada, pero la ignoran. Los estudios para determinar este riesgo se conocen como “de pruebas diagnósticas”. En estos estudios se calcula la capacidad de una prueba diagnóstica, mediante la sensibilidad y la especificidad, que se definen como la proporción o porcentaje de enfermos positivos a una prueba (sensibilidad) y la proporción o porcentaje de sujetos sanos negativos a la prueba (especificidad), Cuadro 1.

- **Ejemplo:** En un estudio llevado a cabo por Santos *et al.*⁷ se determinó que la sensibilidad de la prueba de activación de basófilos para establecer alergia a cacahuates fue de 97.6 %, es decir,

42 de sus 43 pacientes con alergia al cacahuete fueron positivos a la prueba. Mientras que la especificidad se estableció en 96.7 % (59 de 61 sujetos sin alergia fueron negativos). En este mismo estudio, el riesgo en esta población de ser alérgico (prevalencia) al cacahuete fue de 41.3 % (43/104), lo cual indicó que, independientemente de si una prueba fuera positiva o negativa, el riesgo en el momento de tener alergia al cacahuete en ese grupo era de 41.3 % (Figura 1).

Por otro lado, *el riesgo a futuro* se refiere a la probabilidad de una persona para desarrollar algún evento a un tiempo previamente definido. Este riesgo se utiliza en estudios de tratamiento y pronóstico, y se calcula como la proporción ajustada por tiempo, por lo cual se denomina *tasa de incidencias*. Existen dos formas de estimar esta tasa: *incidencia acumulada* y *densidad de incidencia* (Cuadro 1). La tasa de incidencia acumulada analiza el riesgo del evento en personas que están expuestas a uno o más factores, con la suma de todos los eventos ocurridos en un periodo predeterminado de tiempo,

Cuadro 1. Medidas de riesgo y fórmulas de cálculo

	Nombre	Fórmula	Unidad
Riesgo actual			
Figura 1a	Prevalencia	Número de casos con la condición/total de personas $(A + C)/(A + B + C + D)$	Casos por cantidad preestablecida (cien, mil, millón...)
Figura 1a	Sensibilidad	Número de positivos a una prueba/total de enfermos analizados $A/(A + C)$	Porcentaje
Figura 1a	Especificidad	Número de negativos a una prueba/total de sano o controles sin la enfermedad $D/(B + D)$	Porcentaje
Riesgo futuro			
Figura 1c	Incidencia acumulada (riesgo absoluto)	Número de eventos nuevos en un periodo preestablecido/población ingresada a un estudio $A/(A + B)$ o $C/(C + D)$	Porcentaje (acepta otras unidades de población: mil, etcétera)
Figura 1d	Densidad de incidencia (riesgo absoluto)	Número de eventos nuevos/sumatoria del tiempo aportado por cada individuo al inicio del estudio. $A/\text{tiempo-persona expuesto}$ o $B/\text{tiempo-persona no expuesto}$	Eventos por tiempo-persona (por ejemplo, días-persona)

pero sin tomar en cuenta el momento exacto de su ocurrencia. Por su parte, la densidad de incidencia analiza el número de eventos y el tiempo en que ocurren por individuo.

Cabe señalar que estas incidencias también se conocen como *riesgo absoluto* (RA) en los estudios en los cuales se buscan las causas de las enfermedades y en los estudios de pronóstico. Sin embargo, para los estudios de tratamiento el término acuñado ha sido *tasa de eventos en el grupo experimental* (TEE) o *tasa de eventos en el grupo control* (TEC).

- **Ejemplo:** Pei-Chia Lo et al.⁸ investigaron si el uso de medicina herbolaria reducía el riesgo de hospitalización de niños con asma. Encontraron que de una población de 1364 niños con asma que la utilizaron por más de 180 días al año, 68 fueron hospitalizados, es decir, tuvieron un RA o TEE (dado que es un estudio pronóstico) de 4.9 % al año.

Uno de los problemas de las dos tasas descritas es que solamente representan el riesgo de presentar o desarrollar un evento (una enfermedad, para los fines de este artículo), dentro de un grupo o población, pero no informan sobre el riesgo cuando no se encuentra en ese grupo. Por lo anterior, se disponen de los estimadores de asociación: *diferencia de riesgos*, RR y RM (Cuadro 2).

Diferencias de riesgos

La diferencia de riesgos, que también se conoce como *riesgo atribuible*, es el riesgo de un evento o enfermedad que específicamente ocurre por el factor de interés. Se calcula mediante la sustracción en el RA basal (o sin el factor de estudio) menos el RA en la población con la exposición. Un valor de cero implica no asociación y entre mayor sea la diferencia, existirá más asociación. Aunque matemáticamente es una fracción, se expresa en porcentajes para su mejor comprensión. Este estimador de asociación se usa particularmente en estudios de causalidad y pronóstico. Conviene señalar que para su interpretación debe considerarse todo un grupo y no a cada individuo.

- **Ejemplo:** En el estudio sobre medicina herbolaria y riesgo de hospitalización⁸ se encontró un RA de 0.049 o 4.9 % en quienes recibían este tra-

tamiento. En el mismo estudio se reportó que el RA en los niños que no recibieron el tratamiento (n = 1447) fue de 0.059 o 5.9 %. Entonces, al calcular la diferencia de riesgos se concluye que la medicina herbolaria se asocia con reducción de 1 % de los casos hospitalizados (5.9 a 4.9 %).

Riesgo relativo

El RR es la probabilidad de la ocurrencia de una enfermedad después de haber estado expuesto a un factor, en comparación con la probabilidad de ocurrencia en un grupo control, es decir, sin el factor de exposición. El RR se calcula con las incidencias acumuladas (Cuadro 2), lo cual corresponde a una razón en la cual se divide el RA del grupo expuesto entre el RA del grupo no expuesto. En cambio, si se usa densidad de incidencia se obtiene la razón de posibilidades (que en inglés se denominan *hazard ratio*, HR).

Cuando el RR es igual a 1.0 implica que no hay riesgo (o bien, que no hay asociación) de presentar la enfermedad dada la presencia del factor de riesgo. Entre más grande sea el valor de RR (> 1.0), el grado de la asociación será mayor; por el contrario, cuando el RR es < 1.0, se considera que el factor previene o protege para que no se desarrolle la enfermedad. Contrario a la diferencia de riesgos, el RR se interpreta individualmente y no en forma grupal.

- **Ejemplo:** Continuando con el estudio anterior,⁸ el RR (o HR) encontrado fue 0.83 (0.49/0.59); es decir, el tratamiento tuvo un efecto o asociación protectora para evitar la hospitalización.

Razón de momios

La RM (*odds ratio*, OR) tiene la misma interpretación que el RR, pero se calcula diferente.³ De manera general, la RM se utiliza en estudios donde no se pueden calcular los riesgos absolutos, como los de casos y controles. El estimador resulta del cálculo de la razón de los momios de la exposición/no exposición en los pacientes con el desenlace, entre la razón de momios de la exposición/no exposición en los controles (Cuadro 2).

- **Ejemplo:** Para determinar si el antecedente de rinitis alérgica influía en el riesgo de púrpura trombocitopénica idiopática, un estudio⁹ comparó niños con y sin púrpura trombocitopénica idiopática y su antecedente de rinitis. Los niños

Cuadro 2. Medidas de asociación y fórmulas de cálculo			
	Nombre	Fórmula	Unidad
Estudios: Causalidad, Pronóstico, Tratamiento			
	Diferencia de riesgos (DR)	Incidencia acumulada o tasa de eventos en el grupo experimental o expuesto – incidencia acumulada o tasa de eventos en el grupo control o no expuesto $(A/[A + B]) - (C/[C + D])$	Proporción o porcentaje
		Densidad de incidencia grupo experimental o expuesto – densidad de incidencia del grupo control o no expuesto. $(A/[tiempo-persona]) - (C/[tiempo - persona])$	Número por unidad (por ejemplo, por mil)
Figura 1c	Riesgo relativo (RR)	Incidencia acumulada del grupo experimental o expuesto/incidencia acumulada grupo control o no expuesto. $(A/[A + B]) / (C/[C + D])$	1 hasta ∞ (riesgo) < 1 (protección)
	Razón de incidencia (HR)	Densidad de incidencia del grupo experimental o expuesto/densidad de incidencia del grupo control o no expuesto. $(A/[tiempo-persona]) / (C/[tiempo - persona])$	1 hasta ∞ (riesgo) < 1 (protección)
Figura 1b	Razón de momios	Razón exposición y no exposición en sujetos con el evento de interés (resultado) entre la razón de exposición y no exposición en sujetos libres del dicho evento. $(A \cdot D) / (B \cdot C)$	1 hasta ∞ (riesgo) < 1 (protección)

con púrpura trombocitopénica idiopática tuvieron un momio de 0.62:1 de tener el antecedente de rinitis (23 contra 37), mientras que en los controles fue 0.27:1 (13 contra 47). Con estos datos, la RM o el OR fue 2.29 (resultado de dividir 0.62/0.27), lo que significa que un niño con antecedentes de rinitis alérgica tiene 2.29 veces más probabilidad de presentar púrpura trombocitopénica idiopática, que si no tiene ese antecedente.

Medidas de impacto^{5,10,11,12}

Existen otros estimadores que ayudan a los médicos a tomar decisiones en la práctica clínica diaria, los cuales están relacionados directamente con las actividades que se realizan con los pacientes (por lo cual se conocen como medidas de utilidad o de impacto): diagnóstico, tratamiento, pronóstico o causalidad.

Estimadores para diagnóstico

Para el diagnóstico, los estimadores más usados son los *valores predictivos* (positivo y negativo) y las *razones de verosimilitud o probabilidad* (positiva y negativa). Las primeras corresponden a la probabilidad de estar enfermo o sano (riesgo actual), dado se tiene un resultado positivo (valor predictivo positivo, VP+) o negativo (valor predictivo negativo, VP-) de una prueba diagnóstica (Cuadro 3). Por su parte, las razones (también llamados cocientes) de probabilidad representan la posibilidad (o las veces) de tener una enfermedad dado que la prueba diagnóstica fue positiva (razón de probabilidad positiva, RV+), o bien, cuántas veces es esa probabilidad, dado que la prueba diagnóstica fue negativa (razón de probabilidad negativa, RV-).

- **Ejemplo:** Nuevamente, en el estudio de Santos et al.⁷ la probabilidad de ser alérgico dado que

Cuadro 3. Medidas de uso o impacto y fórmulas de cálculo			
	Nombre	Fórmula	Unidad
Estudios			
Pruebas diagnósticas (Figura 1a)	Valor predictivo positivo (VP+)	Verdaderos positivos/todos los positivos $A/(A + B)$	Porcentaje
	Valor predictivo negativo (VP-)	Verdaderos negativos/todos los negativos $D/(C + D)$	Porcentaje
	Razón de verosimilitud positiva (RV+)	Razón de proporción de positivos enfermos contra positivos sanos. $\text{Sensibilidad}/(1 - \text{especificidad})$	1 hasta ∞
	Razón de verosimilitud negativa (RV-)	Razón de proporción de positivos enfermos contra positivos sanos. $(1 - \text{sensibilidad})/\text{Especificidad}$	0 a 1
Causalidad y pronóstico (Figura 1b)	Porcentaje de riesgo atribuible (PRA)	Diferencia de riesgo entre el riesgo absoluto por 100 $(DR/RA) \cdot 100$	Porcentaje
	Porcentaje de riesgo atribuible poblacional (PRAP)	Diferencia de riesgo entre la prevalencia del factor en la población $(DR \cdot \text{prevalencia}) \cdot 100$	Porcentaje
Tratamiento (Figura 1c)	Reducción riesgo absoluto (RRA)	Incidencia acumulada o tasa de curados en el grupo control o no expuesto – incidencia acumulada o tasa de curados en el grupo experimental o expuesto por 100 $[(C/(C + D)) - (A/(A + B))] \cdot 100$	Porcentaje
	Reducción del riesgo relativo (RRR)	Incidencia acumulada de curados del grupo experimental o expuesto/incidencia acumulada de curados del grupo control o no expuesto menos uno por 100 $[1 - [RR]] \cdot 100$	Porcentaje
	Efecto absoluto del tratamiento (EAT)	Incidencia acumulada o tasa de eventos benéficos en el grupo experimental o expuesto – incidencia acumulada o tasa de eventos benéfico en el grupo control o no expuesto por 100 $[(A/(A + B)) - (C/(C + D))] \cdot 100$	Porcentaje
	Efecto relativo del tratamiento (ERT)	Incidencia acumulada de eventos beneficiosos del grupo experimental o expuesto/incidencia acumulada de eventos beneficiosos en el grupo control o no expuesto menos uno por 100 $[1 - [RR]] \cdot 100$	Porcentaje
	Número necesario por tratar (NNT)	Recíproca del RRA $100/RRA$	1 hasta ∞
	Incremento riesgo absoluto (IRA)	Incidencia acumulada o tasa de curados en el grupo control o no expuesto – incidencia acumulada o tasa de curados en el grupo experimental o expuesto por 100 $[(C/(C + D)) - (A/(A + B))] \cdot 100$	Porcentaje
	Número necesario por dañar (NNH)	Recíproca del IRA $100/IRA$	1 hasta ∞

la prueba de activación de basófilos fue positiva es de 95.4 % (VP+ = 42/44), mientras la probabilidad de no tener alergia dado que la respuesta negativa fue de 98.3 % (VP- = 59/60).

Lo anterior también puede ser expresado mediante las razones de probabilidad: la posibilidad de ser alérgico si la prueba fue positiva (RV+) es de 24 a 1, mientras que si la prueba fue negativa (RV-), la posibilidad de ser alérgico corresponde de 0.02 a 1, lo cual, en términos más sencillos, podría traducirse como de 50 a 1.

Estimadores para tratamiento

En los *estudios de tratamiento*, es decir, en los que se evalúa la eficacia y seguridad de una maniobra terapéutica (por ejemplo, fármacos, cirugía, terapia de rehabilitación, etcétera) se tienen varios estimadores de acuerdo con los objetivos del análisis: reducción en un resultado adverso, incremento en un resultado benéfico e incremento en un resultado adverso.^{10,11,12}

I. En la *reducción de un resultado adverso* se busca ofrecer evidencia sobre el efecto curativo de un tratamiento, mediante la comparación en la disminución de la proporción de pacientes enfermos entre un grupo en el que se administra la maniobra en estudio (experimental) y otro grupo (control) al que se le ofrece una maniobra distinta, que puede ser el tratamiento habitual o placebo.

Para el análisis, se contrasta la tasa de sujetos que persisten enfermos (riesgo absoluto) posterior a recibir el tratamiento, entre el grupo experimental y el grupo control. Con esta comparación entre grupos se pueden obtener tres estimadores: reducción del riesgo absoluto (RRA), reducción del riesgo relativo (RRR) y el número necesario por tratar (NNT).

Reducción del riesgo absoluto

La RRA informa del porcentaje de reducción de enfermos (es decir, los que lograron curación de la condición a tratar) con el tratamiento en estudio, con respecto al grupo control (Cuadro 3). Específicamente, este indicador compara proporcionalmente cuántos pacientes seguían enfermos después de usar la nueva terapia, con el número de pacientes a los que se les otorgó la maniobra habitual o placebo. Entre más grande sea el porcentaje, el nuevo tratamiento se considerará más eficaz o efectivo que la maniobra control.

- **Ejemplo:** En el trabajo de Nahm *et al.*¹³ se determinó la eficacia de dar IgG autóloga intramuscular durante ocho semanas, con el objetivo de reducir los síntomas en dermatitis atópica. Después de este periodo, en el grupo experimental 13 de los 25 pacientes incluidos continuaban con síntomas (TEE = 0.52 o 52 %), en comparación con 21 de 24 controles que recibieron placebo (TEC = 0.87 o 87 %). Con estos datos, hubo una reducción de 35 % (resultado de TEC - TEE: 87 % - 52 %) en favor del tratamiento en evaluación (IgG intramuscular).

Reducción del riesgo relativo

Por su parte, la RRR indica la reducción porcentual en el riesgo individual de un participante de continuar enfermo si recibió el nuevo tratamiento, relativo al riesgo de no recibirlo. El RRR resulta de mucha utilidad para las decisiones personales en la práctica clínica. Como se muestra en el Cuadro 3, se calcula de la siguiente forma: 1 (división de la incidencia acumulada del grupo experimental, entre la incidencia de grupo control [que es igual al RR]), multiplicado por 100. Así, el nuevo tratamiento será más eficaz cuanto más grande sea el porcentaje, en comparación con el tratamiento administrado en el grupo control.

- **Ejemplo:** Tomando los datos del estudio de Nahm *et al.*,¹³ el RR calculado fue de 0.59 (TEE/TEC), mientras que el RRR fue $1 - 0.59 = 41$ %. Entonces, el tratamiento con IgG reduce (relativamente al grupo control) en 41 % la probabilidad de continuar con síntomas después de ocho semanas de tratamiento.

Número necesario por tratar

El NNT es un estimador que se construye con el propósito de eliminar la interpretación porcentual obtenida del RRA y del RRR. El resultado se obtiene en números concretos de personas. A diferencia de los dos previos, el NNT tiene una lógica más sencilla para su posible aplicación clínica, ya que permite estimar el número de personas que deberían recibir el nuevo tratamiento para lograr que un paciente ya no presente la sintomatología inicial respecto al tratamiento en comparación. Un punto importante que debe tomarse en cuenta es que entre más pequeño sea el NNT, el nuevo tratamiento será más eficaz que el

comparativo. De tal forma, que el “mejor tratamiento” será aquel con NNT igual a 1, lo que significa que cada persona tratada obtendrá el beneficio de ese tratamiento.

- **Ejemplo:** Con los datos del estudio de Nahm *et al.*¹³ y tomando como base la fórmula del Cuadro 3 ($1/RR = 1/0.35$) se calculó un NNT de 2.8 (que se puede redondear a 3). Lo anterior implica que, por cada tres pacientes tratados con IgG autóloga se logrará que en un paciente se eliminen los síntomas.

II. En cuanto al *incremento de un resultado benéfico*, el análisis se realiza considerando la proporción de pacientes que se curan o en quienes se previene alguna enfermedad o complicación (por ejemplo, al aplicar una vacuna). Para este grupo también hay tres estimadores: efecto absoluto del tratamiento (EAT), efecto relativo del tratamiento (ERT) y número necesario por tratar (NNT).

Efecto absoluto del tratamiento

El EAT expresa el porcentaje extra de pacientes con un resultado benéfico respecto al comparador (Cuadro 3). Como en el RRA, entre más grande sea el porcentaje, el tratamiento en estudio (o el nuevo tratamiento) ofrecerá una mejor alternativa que el tratamiento en comparación, por lo cual podría aplicarse en poblaciones con características semejantes a las que se incluyeron en la investigación.

- **Ejemplo:** Sampson *et al.*¹⁴ investigaron el efecto de la inmunoterapia epicutánea con parches para lograr la tolerancia a la ingesta de cacahuates en pacientes de seis a 55 años. Uno de los grupos experimentales fue tratado inicialmente por tres horas con parches con 250 µg de proteína de cacahuete; después siguió una permanencia de los parches al día de seis, 12 y 24 horas, por cada semana. Al año del tratamiento se observó que 28 de los 56 tratados con el parche respondieron a la inmunoterapia (TEE = 50 %), a diferencia de 14 de 56 pacientes (TEC = 25 %) en quienes se colocó parches con placebo. Entonces, en el cálculo del EAT (TEE – TEC) se obtiene que es de 25 %, es decir, con la inmunoterapia se obtuvo incremento de 25 % de pacientes con respuesta benéfica.

Efecto relativo del tratamiento

El ERT informa sobre la ganancia del efecto benéfico deseado que ofrece un nuevo tratamiento, desde el punto de vista porcentual, relativa al grupo control (Cuadro 3). Es un estimador del impacto individual del tratamiento en estudio con respecto a un comparador. Entre más grande el resultado, el efecto favorable es más evidente.

- **Ejemplo:** En el estudio de Sampson *et al.*,¹⁴ el RR fue 2.0 (0.50/0.25), por lo cual, el riesgo de responder se incrementó a 100 %. Este resultado se obtuvo al despejar la siguiente fórmula

$$(1 - RR) \times 100 = (1 - 2) \times 100$$

Número necesario por tratar

El NNT para este objetivo informa sobre el número de sujetos que es necesario dar el tratamiento para lograr éxito o beneficio en un participante más, comparando con los casos de éxito observados en el grupo de referencia. Como se comentó, para definir que un tratamiento es mejor, lo deseable son valores cercanos a 1, pero se puede inferir alta eficacia con valores ≤ 4 .

- **Ejemplo:** Retomando el estudio de inmunoterapia epicutánea para alergia a cacahuete,¹⁴ el NNT fue de 4. Este resultado se obtuvo al despejar la fórmula señalada en el Cuadro 3 ($100/RR$), $100/25$. La interpretación debería ser que por cada cuatro pacientes que reciben inmunoterapia, un paciente estará libre de la alergia al cacahuete.

III. Cuando se considera el *incremento de un resultado adverso*, se evalúa la seguridad del nuevo tratamiento, es decir, la frecuencia de efectos secundarios o indeseables que se registraron durante el tiempo de duración que los pacientes lo recibieron. Por supuesto, un tratamiento se considerará seguro cuando estos eventos se presenten en menor proporción que el grupo control con el tratamiento o la maniobra en comparación. Los estimadores son dos: el incremento de riesgo absoluto (IRA) y el número necesario por dañar (NNH).

Incremento de riesgo absoluto

El IRA compara la proporción de efectos secundarios observados entre el grupo experimental y el

grupo control. En la fórmula descrita en el Cuadro 3 se señala que corresponde a la resta de la incidencia acumulada del grupo con el nuevo tratamiento menos la del grupo del tratamiento habitual o placebo. Cuando el resultado es mayor para el grupo experimental, entonces se considera que el nuevo tratamiento tiene mayor riesgo de presentar efectos adversos en contraste con el grupo control.

- **Ejemplo:** Retomando el estudio de Nahm *et al.*,¹³ en el grupo que recibió IgG, 13 de los 25 tratados presentaron eventos adversos (52 %), mientras que los eventos adversos en el grupo placebo se observaron en 18 de 25 (72 %); por tanto, se encontró un IRA 20 % mayor en el grupo placebo.

Número necesario por dañar

El NNH, al contrario que el NNT, estima el número de sujetos que al recibir el nuevo tratamiento o el tratamiento en comparación presentarán un efecto adverso respecto al otro grupo. Este estimador ofrece una visión más amplia cuando se pretende usar un nuevo tratamiento en la práctica clínica; así, la decisión de utilizarlo se deberá basar en que este nuevo tratamiento ofrezca mayor proporción de mejoría y una proporción similar de efectos adversos, en comparación con el grupo que recibió la maniobra control.

- **Ejemplo:** Continuando con el estudio de Nahm *et al.*,¹³ en el estudio se informó que a pesar de que no hubo eventos adversos graves, el NNH fue de 5 ($100/\text{RRA} = 100/20$). Esto significa que por cada cinco pacientes tratados con placebo hubo un evento adverso más en comparación con el grupo experimental.

Estudios de causalidad y pronóstico

En estos estudios, los estimadores de impacto son el porcentaje de riesgo atribuible (PRA) y el porcentaje de riesgo atribuible poblacional (PRAP).

Porcentaje de riesgo atribuible

El PRA señala sobre el porcentaje de casos en la población de riesgo o en población expuesta, qué es específicamente atribuible al factor de riesgo de interés (Cuadro 3). Suele usarse para decisiones de tipo preventivo.

- **Ejemplo:** En el estudio de medicina herbolaria,⁸ la diferencia de riesgos fue de 0.01 o 1 %, con un riesgo absoluto en el grupo con este tratamiento de 0.049 o 4.9 %. Con estos datos, el PRA sería de 0.204 o 20.4 % ($0.01/0.049$), lo cual significa que 20 % de la reducción en la hospitalización se explica por el uso de la medicina herbolaria. Aunque el resultado parece bueno, hay que considerar que en esta población alrededor de la mitad (51.4 %, 1447 pacientes de un total de 2811) estaba recibiendo esta maniobra.

Porcentaje de riesgo atribuible poblacional

El PRAP estima el porcentaje de casos en la población general en los que sucedió el evento, lo cual específicamente es atribuible al factor de riesgo de interés. Se expresa como el porcentaje de casos que pudieran ser excluidos en una población si es que el factor considerado fuera eliminado (Cuadro 3).

- **Ejemplo:** Siguiendo con el ejemplo de la medicina herbolaria,⁸ podría preguntarse cuánto impactaría en un país donde solamente uno de cada 500 habitantes de la población tuviera este tipo de tratamiento. El PRAP sería de 0.00002, o bien, $0.01 \times 0.002 = 0.02$ %. Lo anterior significa que menos de 1 % de las hospitalizaciones por asma serían reducidas con este tratamiento, por lo cual es evidente su bajo impacto en esta población.

Por último, es necesario señalar que, para la incorporación de los resultados de una investigación, en este caso de todos los estimadores señalados, en primer lugar deberá establecerse la validez de los estudios de investigación, es decir, si se respetaron los aspectos metodológicos que definen los estudios de buena calidad.^{15,16} Además, cada estimador puede variar en relación con el cumplimiento de los supuestos estadísticos de la captura de los datos, así como por el tamaño de muestra de cada estudio. Por lo anterior, cada uno de los estimadores deberán ser analizados e interpretados junto con sus intervalos de confianza o intervalos de credibilidad (dependiendo de la estadística utilizada),⁶ para determinar su precisión y significación, tanto clínica como estadística.¹⁷

Referencias

1. Sackett DL, Strauss SR, Richardson WS, Haynes B. Evidence based medicine: how to practice and teach EBM. Reino Unido: Churchill Livingstone; 2000.
2. Twells LK. Evidence-based decision-making 1: critical appraisal. *Methods Mol Biol.* 2015;1281:385-96. DOI: 10.1007/978-1-4939-2428-8_23
3. Szklo M, Nieto FJ. Epidemiology, beyond the basics. EE. UU.: Aspen Published Editors; 2000.
4. Citrome L. Relative vs. absolute measures of benefit a risk: what's the difference? *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2010;121(2):94-102. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2009.01449.x
5. Chittaranjan A. Understanding relative risk, odds ratio, and related terms: as simple as it can get. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(7):e857-e861. DOI: 10.4088/JCP.15f10150
6. Rendón-Macías ME, Riojas-Garza A, Contreras-Estrada D, Martínez-Ezquerro JD. Bayesian analysis. Basic and practical concepts for its interpretation and use. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(3):285-298. DOI: 10.29262/ram.v65i3.512
7. Santos AF, Douir A, Bécares N, Wu S-Y, Stephens A, Chan SM, et al. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(3):645-652. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.04.039
8. Lo P-C, Lin S-H, Lai J-N. Long-term use of Chinese herbal medicine therapy reduced the risk of asthma hospitalization in school-age children: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *J Trad Complement Med.* 2020;10(2):141-149. DOI: 10.1016/j.jtcme.2019.04.005
9. Bahoush G, Poorasgari A, Nomoji M. Relationship of primary immune thrombocytopenic purpura and atopic among children: a case control study. *Sci Rep.* 2020;10(1):11717. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-68647-2>
10. Daya S. Measures used to summarize the effects of therapy. *Evidence-Based Obstet & Gynecols.* 1999;3:3-4.
11. Akobeng AK. Understanding measures of treatment effect in clinical trials. *Arch Dis Child.* 2005;90:54-56. Disponible en: <https://adc.bmj.com/content/90/1/54>
12. Citrome L, Ketter TA. When does a difference make a difference? Interpretation of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Int J Clin Pract.* 2013;67(5):407-411. DOI: 10.1111/ijcp.12142
13. Nahm DH, Ye TM, Shin YS, Park HS, Kim ME, Kwon B, et al. Efficacy, safety, and immunomodulatory effect of the intramuscular administration of autologous total immunoglobulin G of atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2020;12(6):949-963. DOI: 10.4168/aaair.2020.12.6.949
14. Sampson HA, Shreffler WG, Yang WH, Sussman GL, Nadeau KC, Cheema AS, et al. Effect of varying doses of epicutaneous immunotherapy vs placebo on reaction to peanut protein exposure among patients with peanut sensitivity: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(18):1798-1809. DOI: 10.1001/jama.2017.16591
15. Simundic AM. Bias in research. *Biochem Med (Zagreb).* 2013;23(1):12-15. DOI: 10.11613/BM.2013.003
16. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clin Pract.* 2010;115:c94-99. DOI: 10.1159/000312871
17. Martínez-Esquerro JD, Riojas-Garza A, Rendón-Macías ME. Clinical significance vs statistical significance. How to interpret the confidence interval at 95. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(4):477-486. DOI: 10.29262/ram.v64i4.334

Contact dermatitis caused by diagnostic devices and surgical orthopedic treatment

Dermatitis de contacto causada por dispositivos de diagnóstico y tratamiento quirúrgico ortopédico

Lucía Moreno-Lozano,¹ Oscar González-Jiménez,¹ Rosa María García-Rodríguez,¹
Alba María Extremuera-Ortega,¹ Juana Bautista Joyanes-Romo,¹ Alejandro Gratacós-Gómez,¹
Elisa Gómez-Torrijos¹

Abstract

Background: Acrylates are plastic materials that are formed by the polymerization of monomers that are derived from acrylic or methacrylic acid; they have a wide range of applications, and they are increasingly used in medicine.

Case report: We are reporting two clinical cases of contact dermatitis in the hospital environment; the first one is about a nurse (occupational exposure) and, the second one, about a patient who experienced contact dermatitis after a diagnostic procedure was performed.

Conclusion: New sources of acrylates are identified every year due to the multiple uses of these synthetic resins; these materials are included in medical devices, both for orthopedic diagnosis or follow-up (telemetry, electrodes of electroencephalographs) and treatment (bone cement), as well as for surgery.

Key words: Acrylates; Allergic contact dermatitis; Allergy caused by diagnostic devices; Epicutaneous patch tests

Este artículo debe citarse como: Moreno-Lozano L, González-Jiménez O, García-Rodríguez RM, Extremuera-Ortega AM, Joyanes-Romo JB, Gratacós-Gómez A, Gómez-Torrijos E. Dermatitis de contacto causada por dispositivos de diagnóstico y tratamiento quirúrgico ortopédico. Rev Alerg Mex. 2021;68(1):76-79

ORCID

Lucía Moreno-Lozano, 0000-0003-3147-9774; Oscar González-Jiménez, 0000-0003-4798-154X;
Rosa María García-Rodríguez, 0000-0003-1697-6799; Alba María Extremuera-Ortega, 0000-0002-3507-0637;
Juana Bautista Joyanes-Romo, 0000-0002-4719-8291; Alejandro Gratacós-Gómez, 0000-0002-9456-5760;
Elisa Gómez-Torrijos, 0000-0003-0214-5505

¹Hospital General Universitario, Departamento de Alergología,
Ciudad Real, España

Correspondencia: Lucía Moreno-Lozano. luciamoreloza@gmail.com

Recibido: 2020-11-12
Aceptado: 2021-01-30
DOI: 10.29262/ram.v68i1.830



Resumen

Antecedentes: Los acrilatos son materiales plásticos que se forman por la polimerización de monómeros derivados del ácido acrílico o metacrílico; tienen una amplia gama de aplicaciones y cada vez son más usados en el campo de la medicina.

Casos clínicos: Presentamos dos casos clínicos de dermatitis de contacto en el entorno hospitalario: el primero se trata de una enfermera (exposición ocupacional) y el segundo, de un paciente a quien se le realizó un procedimiento diagnóstico.

Conclusión: Cada año se identifican nuevas fuentes de acrilatos debido a las múltiples utilidades de estas resinas sintéticas; estos materiales se incluyen en dispositivos médicos, tanto para el diagnóstico o seguimiento (telemetría, electrodos de electroencefalógrafos) como para el tratamiento (cemento óseo) y cirugía ortopédica.

Palabras clave: Alergia por dispositivos diagnósticos; Acrilatos; Dermatitis alérgica de contacto; Pruebas epicutáneas

Antecedentes

Los acrilatos son materiales plásticos que se forman por la polimerización de monómeros derivados del ácido acrílico o metacrílico. Tiene una amplia gama de aplicaciones como pinturas, barnices y adhesivos, en la industria de la impresión, en las profesiones médica y dental, en uñas artificiales, etcétera.¹

Estas resinas termoplásticas sintéticas cada vez son más usadas en el campo de la medicina, tanto en dispositivos de diagnóstico como en tratamientos quirúrgicos ortopédicos (cemento óseo).²

La dermatitis de contacto alérgica causada por acrilatos puede ser ocupacional o no ocupacional.³

A continuación, presentamos dos casos de alergia a los acrilatos en el entorno hospitalario, el primero en una enfermera (exposición ocupacional) y el segundo en un paciente (exposición no ocupacional).

Casos clínicos

Paciente 1

Mujer de 31 años con antecedentes de eccema alérgico de contacto por caínas y níquel. Siete años atrás se aplicó esmalte semipermanente en las uñas de las manos y después de 10 horas presentó prurito, eritema y descamación local. La paciente es enfermera ortopédica de quirófano desde hace 10 años y de forma intermitentemente presentaba eritema y prurito en la cara anterolateral de las falanges medias y distales de los dedos de ambas manos, cuando está en contacto con el cemento óseo Rally AB, MV AB

con antibiótico, que contiene 84 % de metacrilato, peróxido de benzoilo, pigmentos, gentamicina y solvente (98 % de metacrilato).

En una ocasión que se encontraba en la sala de operaciones y tras pisar una ampollita, comenzó a las 24 horas con prurito y eritema en el pie (Figura 1A). Posteriormente, a las 36 horas, presentó aparición de ampollas, parestesias y dolor local, además de las lesiones de los dedos comentadas. Las tareas laborales fueron adaptadas y la paciente no volvió a presentar reacciones similares.

Para el estudio de la alergia se realizó prueba epicutánea con grupo estándar de alérgenos, metacrilatos (etilmetacrilato monómero, hidroxietilmetacrilato, metacrilato monómero, trietilenglicol dimetacrilato), peróxido de benzoilo y cemento (polvo y disolvente, con y sin vaselina, con y sin gentamicina). Se observó reacción positiva para caínas (+) y bálsamo del Perú (+) y reacción negativa para el resto de los contactantes probados (a las 48 y 96 horas).

Con la prueba de exposición con el solvente se reprodujeron las manifestaciones presentadas en el incidente del quirófano: 24 horas después se observó eritema pruriginoso en la planta del pie y a las 48 horas, inflamación, dolor, parestesias, ampollas y descamación.

Paciente 2

Mujer de 56 años quien ingresó en el servicio de cardiología donde se le realizó telemetría por sospecha de disfunción del marcapasos. A las 24 horas, en el

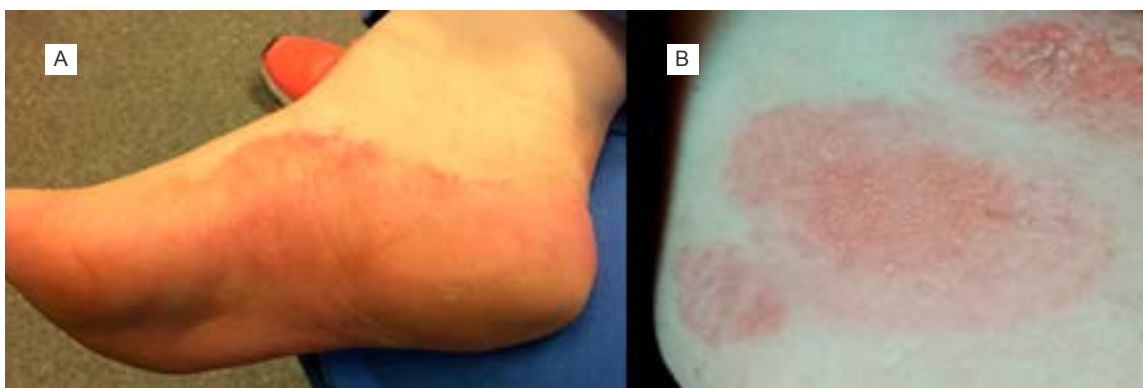


Figura 1. A) Placas, vesículas y exudado. B) Placas eccematosas en el lugar de contacto de electrodos para electrocardiograma.

sitio de aplicación de los electrodos presentó placas pruriginosas y, posteriormente, vesículas y exudado (Figura 1B). Las lesiones se resolvieron dentro de las dos semanas posteriores con la retirada de los electrodos y la aplicación de corticosteroides tópicos.

Para el estudio de alergia se realizaron pruebas epicutáneas con batería True Test® (Marti Tor, Barcelona, España), metacrilatos de batería (Chemotechnique, Suiza), partes de los electrodos involucrados en la reacción (Ambu® WhiteSensor 7841P, España) y compuesto de agua, glicerol, cloruro de potasio y ácido poliacrílico a 10-20 % (composición proporcionada por empresa responsable Ambu). Las lecturas a las 48 y 96 horas resultaron positivas (++++) para 2-hidroxietil acrilato y al hidrogel que recubre el electrodo.

Discusión

La alergia de contacto es común y afecta a 27 % de la población general en Europa.

La dermatitis alérgica de contacto causada por metacrilatos⁴ es bien conocida, tanto en entornos profesionales como no profesionales.

Aunque ambas pacientes descritas en este reporte fueron diagnosticadas con dermatitis de contacto por acrilatos, en la paciente 1 se trató de una dermatitis de contacto ocupacional.

La dermatitis de contacto alérgica ocupacional por metacrilatos se ha informado principalmente en dentistas o usuarios de prótesis orales o uñas artificiales,¹ pero rara vez en enfermeras que laboran en áreas quirúrgicas o que manipulan material ortopédico.^{5,6}

Al revisar la literatura, encontramos un caso publicado similar⁶ al de la paciente 1, pero con algunas diferencias, ya que el eccema de nuestra enfermera tenía una distribución similar a la dishidrosis, pero debido a la evolución favorable después de evitar el contacto con los acrilatos contenidos en el cemento, se dedujo que el eccema no era atópico sino de contacto debido a la sensibilización al acrilato. Otra diferencia es que la paciente del estudio referido fue sensibilizada a varios acrilatos, mientras que en la paciente 1 del presente reporte no detectamos sensibilización a estas resinas; en cambio, la prueba de provocación fue positiva ya que al día siguiente presentó lesiones típicas de eccema.

Rara vez se informa hipersensibilidad de contacto a los electrodos del electrocardiógrafo.^{5,7} Puede ser causada por la parte de hidrogel de los electrodos, el adhesivo o la parte central de metal. Recientemente, se han señalado a los metacrilatos, en particular el ácido acrílico, como posibles sensibilizantes. Nuestra paciente fue sensibilizada tanto al ácido acrílico contenido en el hidrogel de los electrodos, como al acrilato de hidroxietilo, lo que puede indicar una posible reactividad cruzada entre algunos acrilatos⁸ o cosensibilización.

Concluimos señalando que cada año se identifican nuevas fuentes de acrilatos debido a las múltiples utilidades de estas resinas sintéticas. Los avances en medicina incluyen cada vez más estos alérgenos de contacto en dispositivos médicos, tanto en el área de cirugía ortopédica como en el área de diagnóstico.

Referencias

1. Sasseville D. Acrylates in contac dermatitis. *Dermatitis*. 2012;23(1):6-16. DOI: 10.1097/DER.0b013e31823d1b81
2. Voller LM, Warshaw EM. News sources and new allergens. *Cin Exp Dermatol*. 2020;45(3):277-283.
3. Romita P, Foti C, Masciopinto L, Nettis E, Di Leo E, Calogiuri G, et al. Allergic contac dermatitis to acrylates. *J Biol Regul Homeos Agents*. 2017;31(2):529-534.
4. Uter W, Werfel T, White IR, Johansen JD. Contact allergy: a review of current problems from a clinical perspective. *Int J Environ Res Health*. 2018;15(6):1108. DOI: 10.3390/ijerph15061108
5. Stingeni L, Cerulli E, Spalletti A, Mazzoli A, Rigano L, Bianchi L et al. The role of acrylic acid impurity as a sensitizing component in electrocardiogram electrodes. *Contact Dermatitis*. 2015;73:44-48. DOI: 10.1111/cod.12357
6. Ponce V, Muñoz-Bellido F, González A, Gracia M, Moreno A, Macías E. Occupational contact dermatitis to methacrylates in an orthopaedic operating room nurse. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(4):286-288. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol23issue4/10-14.pdf>
7. Avenel-Audran M, Goossens A, Zimerson E, Bruze M. Contact dermatitis from electrocardiograph-monitoring electrodes: role of p-tert-butylphenol-formaldehyde resin. *Contact Dermatitis*. 2003;48:108-111. DOI: 10.1034/j.1600-0536.2003.480210.x
8. Foti C, Lopalco A, Stingeni L, Hansel K, Lopodota A, Denora N, et al. Contact allergy to electrocardiogram electrodes caused by acrylic acid without sensitivity to methacrylates and ethyl cyanoacrylat. *Contact Dermatitis*. 2018;79(2):118-121. DOI: 10.1111/cod.13015

Warfarin desensitization. A case report

Desensibilización a warfarina. Reporte de caso

Fernando Steven Fuentes-Abreu,¹ Juan Camilo Ardila-Herrera,¹ María Raigosa²

Abstract

Background: Warfarin is an oral anticoagulant which is widely used in the prevention and treatment of thromboembolic events, to which multiple adverse effects are attributed; nevertheless, descriptions of hypersensitivity reactions to this medication are rare.

Case report: A 59-year-old patient with a history of mesenteric thrombosis, who had previously received long-term treatment with warfarin. Upon discontinuation of the medication, the patient experienced a recurrence of thrombosis at a hepatosplenic level, with a subsequent hypersensitivity reaction upon administration of the coumarin. It was decided that treatment with warfarin should be continued as it was considered the best therapeutic option, which is why a rapid desensitization protocol was carried out.

Conclusion: Hypersensitivity reactions to warfarin are rare; we propose the option of a desensitization protocol for patients who require this medication as long as the clinical benefit is considered greater than the reaction.

Key words: Allergy; Desensitization; Hypersensitivity; Warfarin

Este artículo debe citarse como: Fuentes-Abreu FS, Ardila-Herrera JC, Raigosa M. Desensibilización a warfarina. Reporte de caso. Rev Alerg Mex. 2021;68(1):80-83

ORCID

Fernando Steven Fuentes-Abreu, 0000-0002-2141-4160; Juan Camilo Ardila-Herrera, 0000-0002-4520-7975; María Raigosa, 0000-0003-4309-8506

¹Universidad de Antioquia, Programa de Alergología Clínica, Medellín, Colombia

²Hospital Universitario San Vicente Fundación, Servicio de Alergología Clínica, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Fernando Steven Fuentes-Abreu. stevenabreu8@hotmail.com

Recibido: 2021-01-07

Aceptado: 2021-03-28

DOI: 10.29262/ram.v68i1.855



Resumen

Antecedentes: La warfarina es un anticoagulante oral ampliamente utilizado en la prevención y tratamiento de patologías tromboembólicas, a la cual se le atribuyen múltiples efectos adversos; no obstante, las descripciones de reacciones de hipersensibilidad son infrecuentes con este medicamento.

Caso clínico: Paciente de 59 años, con antecedente de trombosis mesentérica, quien previamente recibió tratamiento prolongado con warfarina. Al suspender el medicamento, el paciente presentó recurrencia de trombosis a nivel hepatoesplénico y al reiniciar el cumarínico mostró reacción de hipersensibilidad. Se decidió continuar el tratamiento con warfarina por considerar que se trataba de la mejor opción terapéutica, motivo por el cual se realizó protocolo de desensibilización rápida.

Conclusión: Las reacciones de hipersensibilidad con warfarina son infrecuentes; planteamos la opción de protocolo de desensibilización en pacientes que ameriten este medicamento cuando se considere mayor el beneficio clínico.

Palabras clave: Alergia; Desensibilización; Hipersensibilidad; Warfarina

Antecedentes

La warfarina es un anticoagulante que evita la actividad de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K; su principal efecto antitrombótico está relacionado con la disminución de la protrombina, fundamental para la generación de trombina, modulador principal en la formación de coágulos.¹

La warfarina es el anticoagulante oral más distribuido en el mundo. Su uso abarca múltiples patologías, tanto profilácticamente como en el tratamiento. Entre sus usos resalta la prevención primaria y secundaria de la tromboembolia venosa y del accidente cerebrovascular, la prevención de la embolia sistémica en pacientes con prótesis valvulares cardíacas y fibrilación auricular, entre otras.²

Si bien es cierto que la warfarina ofrece múltiples beneficios clínicos y económicos, es un medicamento que presenta potenciales efectos adversos, en su mayoría derivados de su estrecho margen terapéutico, con manifestaciones hemorrágicas como principal efecto no deseado.³ Dentro del espectro de efectos adversos de la warfarina, las lesiones en la piel cobran relevancia dado su importancia clínica y gravedad; se han descrito reacciones de hipersensibilidad y efectos adversos que van desde petequias, equimosis y exantemas maculopapulares pruriginosos, hasta lesiones urticariales, necrosis de la piel y eritrodermias.^{4,5}

A continuación, se describe el caso de un paciente que presentó una reacción de hipersensibili-

dad a la warfarina, quien fue sometido a un protocolo de desensibilización en forma exitosa.

Caso clínico

Hombre de 59 años, con antecedente familiar de episodios trombóticos en la madre y el hermano, así como antecedente personal de trombosis mesentérica dos años atrás, quien recibía warfarina, la cual suspendió voluntariamente a pesar de no reportar efectos adversos. Acudió al servicio de urgencias por dolor abdominal de inicio súbito, que no mejoraba con analgesia oral. Al ingreso, en el examen físico manifestó dolor a la palpación del mesogastrio, sin signos de irritación peritoneal.

Se realizó angiotomografía computarizada de abdomen en virtud de sus antecedentes, con la que se observó evidencia de trombosis aguda de la confluencia portoesplénica y de la porta izquierda, con extensión parcial a la vena esplénica, vena hemorroidal y venas cólicas derechas; se inició manejo intrahospitalario con dipirona y enoxaparina. Posteriormente, se inició tratamiento puente con 10 mg de warfarina por día hasta lograr INR terapéutico.

Durante el tercer día de hospitalización, el paciente presentó múltiples lesiones en piel tipo máculas y pápulas eritematosas y pruriginosas, que se extendían desde la región periumbilical hasta el tercio medio de los muslos, sin otros hallazgos. En la interconsulta con el servicio de dermatología se estableció probable reacción adversa a dipirona o

enoxaparina, por lo cual se suspendieron estos medicamentos; sin embargo, 20 minutos después de recibir nuevamente la warfarina, reaparecieron las lesiones previamente descritas, con lo que se confirmó hipersensibilidad inmediata a este medicamento. Por lo anterior, se restringió el empleo de cumarínicos y en el hospital se continuó con la administración de enoxaparina.

Durante la estancia hospitalaria, se sospechó trombofilia hereditaria por mutación del *JAK2*; en el servicio de medicina interna se consideró que la warfarina tenía mayor beneficio terapéutico, por lo que se solicitó valoración por parte del servicio de alergología. Se decidió realizar protocolo de desensibilización de 10 pasos (Cuadro 1), con una dosis acumulada de 10 mg de warfarina, con sus respectivas diluciones (Cuadro 2), para posterior descenso gradual, de acuerdo con el INR. Durante el protocolo no se presentaron reacciones adversas inmediatas. El paciente fue dado de alta siete días después de la desensibilización, con una dosis de 30 mg semanales de warfarina, sin que presentara reacciones adversas de tipo tardío. En forma ambulatoria se continuaron los estudios de la trombofilia.

Discusión

Presentamos el caso de un paciente con sospecha clínica de trombofilia hereditaria, en el cual se consideró un protocolo de desensibilización rápida a

warfarina debido a las características de la enfermedad que presentaba. La warfarina se ofrece como la mejor opción terapéutica a largo tiempo por el favorable desenlace clínico, la evidencia científica que respalda su uso y la adherencia terapéutica por parte de los pacientes.⁶

La hipersensibilidad a la warfarina es infrecuente; si bien existen reportes de caso que indican reacciones de este tipo, sin embargo, son informes aislados, por lo cual no se conoce la prevalencia real de la misma.^{7,8}

Las reacciones de hipersensibilidad mediadas por warfarina en la piel se caracterizan por exantema maculopapular variable y muy pruriginoso, que puede aparecer en cualquier parte del cuerpo; también se han descrito lesiones urticariales que aparecen minutos después de su consumo y desaparecen al suspender el mismo.⁹

El paciente descrito presentó una reacción cutánea posterior a la ingesta de warfarina como fármaco causal, lo cual por temporalidad acercó al diagnóstico clínico, a pesar del consumo de otros medicamentos asociados más frecuentemente con reacciones de hipersensibilidad. Se sospecha que el paciente pudo sensibilizarse a la warfarina al haber recibido un curso previo por tiempo prolongado del mismo fármaco, como se ha descrito con los antibióticos.

Actualmente no existe literatura que indique un mecanismo fisiopatológico que aclare la etiología de estos eventos, lo cual conlleva a desconocimiento de los mismos y a un vacío en su tratamiento; se necesitan revisiones detalladas al respecto con el fin de profundizar en el estudio de dicha entidad.

El protocolo de desensibilización rápida a la warfarina surge como una posibilidad terapéutica en los pacientes evaluados individualmente que cumplan ciertas características clínicas definidas y en los cuales la warfarina sea el único tratamiento posible

Cuadro 1. Protocolo de 10 pasos para desensibilización a warfarina

Pasos	Dilución	mL	mg	Dosis acumulada
1	1	0.5	0.0050	0.005
2	1	1.25	0.0125	0.0175
3	1	2.5	0.0250	0.0425
4	1	5	0.0500	0.0925
5	2	1.25	0.1250	0.2175
6	2	2.5	0.2500	0.4675
7	2	5	0.5000	0.9675
8	2	10	1.0000	1.9675
9	3	5	2.5000	4.4675
10	3	10.5	5.000	10

Cuadro 2. Diluciones de warfarina para obtener una dosis acumulada de 10 mg en un protocolo de desensibilización

Dilución	Suero (mL)	Dosis (mg)	Concentración
1	10	0.10	0.0100
2	10	1.00	0.1000
3	20	10.00	0.5000

o que brinde mayores beneficios clínicos; en nuestro conocimiento, solo se ha descrito un caso de desensibilización rápida con warfarina en un paciente con anafilaxia.¹⁰

Nuestro paciente representa el ejemplo de un candidato ideal para un protocolo de desensibili-

zación rápida, al padecer una patología en la cual la warfarina es la opción de primera línea en trombofilia hereditaria, con mejor perfil de morbimortalidad, costo efectividad y adherencia, además de contar con el antecedente de adecuada respuesta clínica y sin efectos secundarios relevantes.

Referencias

1. Mega J, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*. 2015;386(9990):281-291. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60243-4
2. Jacons LG. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiol Clin*. 2008;26(2):157-167. DOI: 10.1016/j.ccl.2007.12.010
3. Gross CP, Vogel EW, Dhond AJ, Marple CB, Edwards RA, Hauch O et al. Factors influencing physicians' reported use of anticoagulation therapy in nonvalvular atrial fibrillation: a cross-sectional survey. *Clin Ther*. 2003;25(6):1750-1764. DOI: 10.1016/s0149-2918(03)80167-4
4. Gallerani M, Manfredini R, Moratelli S. Non-haemorrhagic adverse reactions of oral anticoagulant therapy. *Int J Cardiol*. 1995;49(1):1-7. DOI: 10.1016/0167-5273(95)02279-6
5. Rowe C, Robertson I, James D, McMeniman E. Warfarin-induced erythroderma. *Australas J Dermatol*. 2015;56(1):15-17. DOI: 10.1111/ajd.12140
6. Skelley JW, White CW, Thomason AR. The use of direct oral anticoagulants in inherited thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(1):24-30. DOI: 10.1007/s11239-016-1428-2
7. Kwong P, Roberts P, Prescott M, Tikoff G. Dermatitis induced by warfarin. *JAMA*. 1978;239(18):1884-1885. DOI: 10.1001/jama.1978.03280450056027
8. Sheps S, Gifford RW. Urticaria after administration of warfarin sodium. *Am J Cardiol*. 1959;3(1):118-120. DOI: 10.1016/0002-9149(59)90403-5
9. Vu T, Gooderham M. Adverse drug reactions and cutaneous manifestations associated with anticoagulation. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(6):540-550. DOI: 10.1177/1203475417716364
10. Jameson T, Siri D. Induction of tolerance to warfarin after anaphylaxis with a desensitization protocol. *Cardiology*. 2010;115(3):174-175. DOI: 10.1159/000275922

Girl with hypersensitivity pneumonitis. A case report

Niña con neumonitis por hipersensibilidad. Reporte de un caso

David Loli-Ausejo,¹ Francisca Vilchez-Sánchez,¹ Margarita Tomás-Pérez¹

Abstract

Background: Hypersensitivity pneumonitis entails several inflammatory lung diseases that preferentially affect the alveolar and perialveolar tissue. It is a very rare disease in children, with a complicated diagnosis due to the fact that antigen exposure usually goes unnoticed.

Case report: A 12-year-old girl with dry cough, dyspnea, wheezing, and tachypnea, with partial improvement after treatment with inhaled bronchodilators and corticoids. The spirometry showed a restrictive pattern and reduced lung diffusion capacity; in the CT scan, centrilobular ground-glass opacities were observed, and a lymphocyte count of CD4/CD8 of 2.46 (lymphocytosis) was obtained from the bronchoalveolar lavage. IgG positivity to bird feathers was obtained.

Conclusions: The treatment of hypersensitivity pneumonitis is based on avoiding exposure to the causative agent, which is determined by the prognosis; for which taking an extensive medical history is of paramount importance. Corticosteroids can be prescribed based on the clinical response, the pulmonary function, and the radiological improvement.

Key words: Extrinsic allergic alveolitis; Hypersensitivity pneumonitis; Inhalant allergens

Este artículo debe citarse como: Loli-Ausejo D, Vilchez-Sánchez F, Tomás-Pérez M. Niña con neumonitis por hipersensibilidad. Reporte de un caso. Rev Alerg Mex. 2021;68(1):84-88

ORCID

David Loli-Ausejo, 0000-0002-6282-0122; Francisca Vilchez-Sánchez, 0000-0002-3735-6129; Margarita Tomás-Pérez, 0000-0002-6816-3880

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

Correspondencia: David Loli-Ausejo. david.loli@hotmail.com

Recibido: 2020-12-01

Aceptado: 2021-02-01

DOI: 10.29262/ram.v68i1.844



Resumen

Antecedentes: La neumonitis por hipersensibilidad agrupa varias enfermedades inflamatorias pulmonares que afectan preferentemente el tejido alveolar y perialveolar. En niños se trata de una enfermedad muy rara, con diagnóstico complicado debido a que la exposición antigénica suele pasar desapercibida.

Caso clínico: Niña de 12 años que presentaba tos seca, disnea, sibilancias y taquipnea con mejoría parcial al tratamiento con broncodilatadores y corticoides inhalados. En la espirometría presentó un patrón restrictivo y una capacidad de difusión pulmonar reducida; en la tomografía computarizada se observaron opacidades centrolobulillares en vidrio esmerilado y del lavado broncoalveolar se obtuvo un cociente de linfocitosis CD4/CD8 de 2.46. Se obtuvo IgG positiva a plumas de aves.

Conclusiones: El manejo de la neumonitis por hipersensibilidad se basa en evitar la exposición al agente causante, lo que determina el pronóstico; de ahí que resulta de vital importancia realizar una historia clínica exhaustiva. Pueden indicarse corticosteroides en función de la respuesta clínica, la función pulmonar y la mejoría radiológica.

Palabras clave: Neumonitis por hipersensibilidad; Alveolitis alérgica extrínseca; Antígenos inhalables

Abreviaturas y siglas

CVF, capacidad vital forzada

NH, neumonitis por hipersensibilidad

VEF₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Antecedentes

La neumonitis por hipersensibilidad (NH), o alveolitis alérgica extrínseca, agrupa a varias enfermedades inflamatorias pulmonares que afectan preferentemente al tejido alveolar y perialveolar.^{1,2} Se induce inmunológicamente tras la inhalación reiterada de material antigénico muy diverso, fundamentalmente sustancias orgánicas de alto peso molecular o compuestos inorgánicos de bajo peso molecular.¹ Clásicamente está subdividida en tres formas:

- *Aguda*, ocurre después de cuatro a seis horas de exposición a una carga antigénica grande y se caracteriza por síntomas respiratorios y sistémicos y con resolución después de aproximadamente 12 horas o a los pocos días
- *Subaguda*, se presentan síntomas menos intensos tras una exposición aguda recurrente. Existe desarrollo progresivo de tos, disnea y fatiga.
- *Crónica*, se desarrolla después de una exposición antigénica larga y de baja intensidad, con síntomas más sutiles que las formas previas.³

La NH es descrita principalmente en adultos, usualmente ligada a una exposición profesional.^{1,2,4} En los niños se trata de una enfermedad muy rara, probablemente infradiagnosticada, con una prevalencia estimada entre 1.3 a 3.6 casos por millón.⁴ El diagnóstico es complicado debido a que la historia de exposición antigénica suele pasar desapercibida y pueden realizarse diagnósticos erróneos por otras enfermedades más comunes y de presentación similar como el asma, sibilancias episódicas o infecciones virales.^{1,5}

Describimos un raro caso de NH en una niña que fue atendida en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario La Paz en Madrid, España.

Caso clínico

Niña de 12 años que fue atendida en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario La Paz en Madrid, España, por tos seca persistente, disnea, sibilancias y taquipnea asociada con estornudos y congestión nasocular de dos meses de evolución. La disnea empeoraba y se asociaba a cianosis con

los esfuerzos de intensidad leve a moderada (como tocar el clarinete o realizar ejercicio). El pediatra inició tratamiento con 10 mg/día de bilastina, 100 µg/12 horas de salbutamol y 200 µg/12 horas de budesonida, con mejoría parcial de los síntomas. La paciente no presentaba antecedentes médicos de interés, no había viajado recientemente y vivía en casa de sus padres con una caca-túa ninfa desde 2016 (tres años antes del inicio de los síntomas).

El estudio alergológico inicial incluyó prueba de punción cutánea con los aeroalérgenos más comunes; los resultados indicaron positividad a pólenes (*Lolium perenne*, *Olea europaea*, *Plantago major*) y epitelio de gato. En la espirometría basal presentó un patrón restrictivo (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [VEF₁] de 50 %, capacidad vital forzada [CVF] de 57 %, VEF₁/CVF de 102 %) y prueba con broncodilatador negativa.

En el análisis sanguíneo se obtuvieron los siguientes resultados: inmunoglobulina E total elevada (537 kU/L) y el resto de las inmunoglobulinas fueron normales (IgG 1550 mg/dL, IgA 292 mg/dL, IgM 119 mg/dL). Los valores de las IgE específicas (ImmunoCAP en kU/L) fueron: Ballico (*Lolium perenne*), 4.04; rPh1 hierba timotea (expansina), 1.75; olivo (*Olea europaea*), 3.86; nOle1, 4.04; *Platanus acerifolia*, 1.1; *Cupressus arizonica*, 0.38; y nCup a1, 0.81.

Se indicó tratamiento con 160 µg/4.5 µg cada 12 horas de budesonida/formoterol y 10 mg/día de Montelukast, con el cual se consiguió mejoría parcial. La paciente continuaba con disnea de esfuerzo, que empeoró hasta hacerse de reposo, por lo que precisaba salbutamol casi todos los días y atención en el servicio de urgencias hospitalarias en varias ocasiones.

Se completó el estudio alergológico con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y del sudor, cuyos resultados fueron normales; en la tomografía computarizada de tórax se observaron opacidades centrolobulillares milimétricas en vidrio esmerilado predominantemente en los lóbulos superiores y leve patrón en mosaico de distribución bilateral. En la pletismografía se comprobó insuficiencia respiratoria restrictiva leve y reducción moderada en la capacidad de difusión pulmonar. Se realizó una fibrobroncoscopia, sin alteraciones de la anatomía de la vía aérea y en el lavado broncoalveolar se obtuvo 37 % de linfocitos, 26 % de neutrófilos, 35 % de macrófagos y un cociente CD4/CD8 de 2.46, con estudio microbiológico negativo.

Dada la evolución tórpida (Cuadro 1), se completaron las pruebas de punción cutánea con plumas del periquito, las cuales fueron negativas, al igual que las IgE específicas a aves. Las IgG específicas a proteínas aviarias fueron positivas a plumas de paloma, plumas de canario, plumas de periquito, plumas de loro y excremento de periquito (Cuadro 2).

Discusión

Al evaluar la evolución clínica de la paciente, la respuesta parcial al tratamiento y los hallazgos en las pruebas complementarias se buscó descartar otros diagnósticos como aspergilosis broncopulmonar alérgica, fibrosis quística, tuberculosis u otras infecciones.

Tras finalizar el estudio, dada la exposición repetitiva a un antígeno (caca-túa ninfa), los síntomas presentados, el patrón radiológico, la alveolitis linfocitaria en el lavado bronquioalveolar, la disminución de la capacidad de difusión pulmonar y la cianosis con el esfuerzo, se llegó al diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad. Se retiró la exposición a la ninfa y por persistencia de disnea y alteración de la prueba de función pulmonar, se inició tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona durante ocho semanas en esquema descendente y 160/4.5 µg/24 horas de budesonida/formoterol, con el cual la paciente presentó mejoría progresiva hasta alcanzar estado asintomático, en el que permanecía hasta el momento de este informe.

La NH es una enfermedad que rara vez se presenta en niños; se ha descrito una mediana de edad alrededor de 10 años. La mayoría de los casos son ocasionados por aves domésticas.^{1,4} En la población pediátrica se han encontrado valores positivos de precipitinas o IgG específicas en cerca de 90 % de los casos,⁴ como se encontró en la paciente descrita. Los hallazgos radiológicos de las formas agudas, como en nuestro caso, pueden mostrar opacidades en vidrio esmerilado, bilaterales difusas o predominantemente en las regiones perihiliares y basales, o síndrome micronodular. En las formas crónicas, el aspecto clásico es de fibrosis con pérdida de volumen; en la radiografía y tomografía computarizada de tórax se pueden observar opacidades reticulares e imágenes quísticas agrupadas en “panalización” en las bases, asociadas a signos de retracción; sin embargo, las lesiones quísticas o lesiones enfisematosas no han sido descritas en niños.⁴

Cuadro 1. Pruebas de función respiratoria en una niña con neumonitis por hipersensibilidad

Prueba	Momento del tratamiento			
	Antes (%)	Al inicio (%)	Al final (%)	Después (%)
VEF ₁	39.0	80.5	85.9	82
CVF	43.0	75.1	80.1	83
VEF ₁ /CVF	80.9	91.2	91.2	8
DLCO	55.0	—	—	112

VEF₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, CVF = capacidad vital forzada, DLCO = capacidad de difusión pulmonar

Como en nuestro caso, las pruebas de función pulmonar comúnmente indican un patrón restrictivo, aunque también puede observarse un patrón obstructivo. La disminución de la capacidad de difusión pulmonar se ha descrito como la alteración más sensible.^{1,4}

El lavado broncoalveolar es útil para el diagnóstico y típicamente revela alveolitis linfocitaria. Los estudios de subpoblación linfocitaria (CD4/CD8) no son de utilidad, ya que se han demostrado resultados dispares.^{6,7} Estudios de anatomía patológica se han realizado en 20 % de los casos publicados, con una rentabilidad de aproximadamente 100 %.

El manejo se basa en evitar la exposición al agente causal, siendo el mayor determinante del pronóstico.² Si la eliminación de la exposición antigénica no resulta en una recuperación completa, puede indicarse el uso de corticosteroides sistémicos,^{1,2}

cuyo mantenimiento deberá estar guiado en función de la respuesta clínica, la función pulmonar y la mejoría radiológica.

Frecuentemente es complicada la identificación del antígeno responsable, especialmente en las formas crónicas; en algunas series solo se ha encontrado en la mitad de los casos.^{8,9} Las principales razones que causan diagnósticos erróneos incluyen la falta de una relación temporal clara entre la exposición antigénica y el inicio de los síntomas y una inadecuada anamnesis sobre exposiciones persistentes de baja intensidad.² El pronóstico en las formas agudas es excelente si el diagnóstico y el tratamiento se instauran con oportunidad, como sucedió con la paciente descrita. En general, el pronóstico es mejor en la población pediátrica que en los adultos, con una mejoría clínica y funcional en la mayoría de los casos después de una correcta evitación antigénica.¹⁰

Cuadro 2. Resultados de IgE e IgG específicas una niña con neumonitis por hipersensibilidad

Alérgeno	IgE (kU/L)	IgG (mg/L) Al diagnóstico	IgG (mg/L) Control 3 meses
Paloma (plumas)	0	32.9	17.5
Canario (plumas)	0.04	33.7	24.3
Periquito (plumas)	0.01	168.0	82.7
Periquito (excremento)	0	108.0	62.6
Loro (plumas)	0	55.2	45.5

Referencias

1. Jordan LE, Guy E. Paediatric feather duvet hypersensitivity pneumonitis. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2014207956. DOI: 10.1136/bcr-2014-207956
2. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, Bonifazi M, Paladini I, Bonella F, et al. Hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(4):237-250. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol25issue4/1.pdf>
3. Sahin H, Kaproth-Joslin K, Hobbs SK. Hypersensitivity pneumonitis. *Semin Roentgenol.* 2019;54(1):37-43. DOI: 10.1053/j.ro.2018.12.004
4. Soumagne T, Dalphin ML, Dalphin JC. Hypersensitivity pneumonitis in children. *Rev Mal Respir.* 2019;36(4):495-507. DOI: 10.1016/j.rmr.2018.06.010
5. Habra B, AbdulWahab A. A rare pediatric case of severe Bird Fancier's Lung presented with viral pneumonitis-like picture. *Children (Basel).* 2018;5(11):149. DOI: 10.3390/children5110149
6. Griesse M, Haug M, Hartl D, Teusch V, Glöckner-Pagel J, Brasch F, et al. Hypersensitivity pneumonitis: lessons for diagnosis and treatment of a rare entity in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:121. DOI: 10.1186/1750-1172-8-121
7. Ratjen F, Costabel U, Griesse M, Paul K. Bronchoalveolar lavage fluid findings in children with hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2003;21(1):144-148. DOI: 10.1183/09031936.03.00035703a
8. Fernández-Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2013;144(5):1644-1651. DOI: 10.1378/chest.12-2685
9. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD, et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest.* 2014;145(4):723-728. DOI: 10.1378/chest.13-1474
10. Sisman Y, Buchvald F, Blyme AK, Mortensen J, Nielsen KG. Pulmonary function and fitness years after treatment for hypersensitivity pneumonitis during childhood. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(8):830-837. DOI: 10.1002/ppul.23360