

Correlación entre la expresión de interleucina 4 y la sensibilización a alérgenos en pacientes con rinitis alérgica

Astí Widuri

Frecuencia y caracterización clínica de la urticaria crónica en un hospital de tercer nivel

Bianca Coronado et al.

Prevalencia de rinitis alérgica y factores asociados en estudiantes mexicanos.

Un estudio multicéntrico

Eleazar Mancilla-Hernández et al.

Manifestaciones cutáneas en los pacientes con COVID-19 con especial atención en la urticaria

Mario Sánchez-Borges et al.

Enfermedad por micobacterias en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica

Beatriz García et al.

Métodos estadísticos para el análisis del tamaño del efecto

Mario Enrique Rendón-Macias et al.

Anafilaxia por sugammadex en paciente pediátrico

Juana Bautista Joyanes-Romo et al.

La prueba de activación de basófilos como ayuda para el diagnóstico y tratamiento de la anafilaxia asociada a un preparado de testosterona

Felipe Santos-Vicente et al.

Candidiasis mucocutánea crónica asociada con autoinmunidad y displasia ectodérmica.

Informe de casos

Miguel García-Domínguez et al.

El uso del factor Bayes en la investigación clínica de inmunología y alergología

Cristian Ramos-Vera

CMICA

Presidente

Dr. Eric Andrés Martínez Infante

Vicepresidente

Dr. Elías Medina Segura

Secretaría

Dra. Norma Eugenia Martínez Jiménez

Tesorero

Dr. Martín Bedolla Barajas

Comité Académico

Dra. Sandra Nora González Díaz

Dra. Alejandra Macías Weinmann

Dr. Enrique Rojas Ramos

RAM

Editores en jefe

Dra. Nora Hilda Segura Méndez[†]

Dr. Martín Bedolla Barajas

(drmbedbar@gmail.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

Dr. Miguel Ángel Villasis Kever

Metodología de la Investigación

Dr. Laura Berrón Ruíz

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

Argentina

Dr. Martín Bozzola

Asociación Argentina de Alergia e Inmunopatología

Brasil

Dr. Dirceu Solé

Associação Brasileira de Alergia

e Inmunopatología

Dr. Antonio Condino Neto

Universidade de São Paulo

Chile

Dra. Paula Duarte

Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Colombia

Dr. Mauricio Sarrazola SanJuan

Asociación Colombiana de Asma Alergia e

Inmunología

Cuba

Dra. Mirta Álvarez Castelló

Sociedad Cubana de Asma, Alergia e

Inmunología Clínica

Ecuador

John Zambrano Haboud

Sociedad Ecuatoriana de Alergia Asma e

Inmunología

España

Dr. Antonio Valero Santiago

Sociedad Española de Alergia e Inmunología

Clínica

Dra. Monserrat Fernández Rivas

Hospital Clínico San Carlos

Dr. Antonio Nieto

Hospital La Fe

Estados Unidos

Dr. Juan C. Celedón

Hispanic American Allergy Asthma

& Immunology Association

Dra. Blanca del Río Navarro

Dra. Blanca María Morfín Maciel

Dra. Laura Berrón Ruíz



Comité editorial internacional

Panamá

Dr. Paulo Barrera

Asociación Panameña de

Alergología e Inmunología Clínica

Paraguay

Dra. Ana Elizabeth Buoggerini

Universidad Nacional de Asunción

Dr. Silvio Mario Espinola 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

Comité editorial nacional

Dr. Marco Antonio Yamazaki

Dra. Eunice Giselle López Rocha

Revista Alergia México, año 68, núm. 2, abril-junio 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.

Editor responsable: Martín Bedolla Barajas. 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 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: Maricela Martínez Álvarez y Ángel Alberto Frías. Asistente editorial: Elizabeth Gallardo. Coordinación editorial: Gabriela Ramírez Parra

Contents

Contenido

Original articles

- 89 Correlation between interleukin 4 (IL-4) expression and allergen sensitization in allergic rhinitis patients**
Asti Widuri
- 94 Frequency and clinical characterization of chronic urticaria in a tertiary care hospital**
Bianca Coronado, Itzel Vianey Ochoa-García, Carlos Torres-Lozano, Antonio Quintero-Ramos, Margarita Ortega-Cisneros
- 101 Prevalence of allergic rhinitis and associated factors in Mexican students. A multicenter study**
Eleazar Mancilla-Hernández, Raúl Barnica, Evaristo González-Solórzano, José Alfredo Peregrina, Yahvé Zecua-Nájera, Gerardo Alberto Soberanes-Rivas, Jaime Omar Jiménez-Sandoval
- 112 Cutaneous manifestations in patients with COVID-19 with significant attention to urticaria**
Mario Sánchez-Borges, Sandra Nora González-Díaz, José Antonio Ortega-Martell, María Isabel Rojo-Gutiérrez, Ignacio Javier Ansotegui-Zubeldia

Inmunology

- 117 Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease**
Beatriz García, Ximena León-Lara, Sara Espinosa, Lizbeth Blancas-Galicia

Research methodology

- 128 Statistical methods for effect size analysis**
Mario Enrique Rendón-Macías, Irma Susana Zarco-Villavicencio, Miguel Ángel Villasis-Keever

Clinical cases

- 137 Anaphylaxis sugammadex-induced in a pediatric patient**
Juana Bautista Joyanes-Romo, Ana Isabel Navarro-Abad, José Miguel Urrea-Ardanaz, Óscar González-Jiménez, Alberto Palacios, Jaime Vinicio Meneses-Sotomayor, Marta Pascual, Ma. de Gracia Villanueva, Davinia Garrido, Ana Joyanes, Pedro Ángel Galindo-Bonilla
- 140 Basophil activation test as a helpful tool for the diagnostic and treatment of a case of anaphylaxis due to a preparation of depot testosterone**
Felipe Santos-Vicente, Margarita Latasa-Eceizabarrena, Juan Luis Estrada-Rodríguez, Begoña Pérez, María Luisa Sanz-Larruga
- 144 Chronic mucocutaneous candidiasis associated with autoimmunity and ectodermal dysplasia. A case report**
Miguel García-Domínguez, Hiram Felipe Pérez-Ávila, César Mauricio Rojas-Maruri, Ximena León-Lara, Eduardo Llausás-Magaña, Carlos García-Bueno, Lizbeth Blancas-Galicia

Letter to the editor

- 150 The use of the Bayes factor in clinical research of immunology and allergology**
Cristian Ramos-Vera

Artículo original

- 89 Correlación entre la expresión de interleucina 4 y la sensibilización a alérgenos en pacientes con rinitis alérgica**
Asti Widuri
- 94 Frecuencia y caracterización clínica de la urticaria crónica en un hospital de tercer nivel**
Bianca Coronado, Itzel Vianey Ochoa-García, Carlos Torres-Lozano, Antonio Quintero-Ramos, Margarita Ortega-Cisneros
- 101 Prevalencia de rinitis alérgica y factores asociados en estudiantes mexicanos. Un estudio multicéntrico**
Eleazar Mancilla-Hernández, Raúl Barnica, Evaristo González-Solórzano, José Alfredo Peregrina, Yahvé Zecua-Nájera, Gerardo Alberto Soberanes-Rivas, Jaime Omar Jiménez-Sandoval
- 112 Manifestaciones cutáneas en los pacientes con COVID-19 con especial atención en la urticaria**
Mario Sánchez-Borges, Sandra Nora González-Díaz, José Antonio Ortega-Martell, María Isabel Rojo-Gutiérrez, Ignacio Javier Ansotegui-Zubeldia

Inmunología

- 117 Enfermedad por micobacterias en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica**
Beatriz García, Ximena León-Lara, Sara Espinosa, Lizbeth Blancas-Galicia

Research methodology

- 128 Métodos estadísticos para el análisis del tamaño del efecto**
Mario Enrique Rendón-Macías, Irma Susana Zarco-Villavicencio, Miguel Ángel Villasis-Keever

Clinical cases

- 137 Anafilaxia por sugammadex en paciente pediátrico**
Juana Bautista Joyanes-Romo, Ana Isabel Navarro-Abad, José Miguel Urrea-Ardanaz, Óscar González-Jiménez, Alberto Palacios, Jaime Vinicio Meneses-Sotomayor, Marta Pascual, Ma. de Gracia Villanueva, Davinia Garrido, Ana Joyanes, Pedro Ángel Galindo-Bonilla
- 140 La prueba de activación de basófilos como ayuda para el diagnóstico y tratamiento de la anafilaxia asociada a un preparado de testosterona**
Felipe Santos-Vicente, Margarita Latasa-Eceizabarrena, Juan Luis Estrada-Rodríguez, Begoña Pérez, María Luisa Sanz-Larruga
- 144 Candidiasis mucocutánea crónica asociada con autoinmunidad y displasia ectodérmica. Informe de casos**
Miguel García-Domínguez, Hiram Felipe Pérez-Ávila, César Mauricio Rojas-Maruri, Ximena León-Lara, Eduardo Llausás-Magaña, Carlos García-Bueno, Lizbeth Blancas-Galicia

Carta al editor

- 150 El uso del factor Bayes en la investigación clínica de inmunología y allergología**
Cristian Ramos-Vera

Correlation between interleukin 4 (IL-4) expression and allergen sensitization in allergic rhinitis patients

Correlación entre la expresión de interleucina 4 y la sensibilización a alérgenos en pacientes con rinitis alérgica

Asti Widuri¹

Abstract

Objective: The objective of this research was to measure the correlation of the expression of IL-4 with allergen sensitization in patients with allergic rhinitis.

Methods: Descriptive analytics was used as a method in this research, with a cross-sectional approach. The subjects were 37 persons with allergic rhinitis who met the inclusion and exclusion criteria. This research was conducted in patients with clinical manifestations of symptoms of allergic rhinitis, and skin prick tests were carried out with ten types of allergens, which are: house dust, cotton, chicken feathers, shrimp, tuna, chicken egg-yolk, chicken egg-white, peanuts, tea, and chocolate. Venous blood sampling was performed for the Interleukin-4 (IL-4) test by using an ELISA device.

Results: The respondents were 37 patients with allergic rhinitis, of which 26 (70.3 %) were women and 11 (29.7 %) were men. The highest sensitivity to inhaled allergens in patients with rhinitis was to house dust in 31 samples (83.8 %). The correlation of the expression of IL-4 with sensitization to allergens in patients with allergic rhinitis based on the Spearman test resulted in $p > 0.05$, not significant with some allergens in a negative correlation.

Conclusion: There was no significant correlation between the expression of IL-4 and the sensitization to allergens in patients with allergic rhinitis.

Key words: Interleukin-4; Allergic rhinitis; Allergen; Sensitization

Resumen

Objetivo: Esta investigación tuvo como objetivo medir la correlación de la expresión de IL-4 con la sensibilización a alérgenos en pacientes con rinitis alérgica.

Métodos: Esta investigación utilizó la analítica descriptiva como método, con un enfoque transversal. Los sujetos fueron 37 personas con rinitis alérgica que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Esta investigación se realizó en pacientes con manifestaciones clínicas de síntomas de rinitis alérgica y prueba de punción cutánea mediante la prueba de diez tipos de alérgenos, estos son: polvo doméstico, algodón, plumas de pollo, camarones, atún, yema de huevo de gallina, clara de huevo de gallina, maní, té, y chocolate. Se realizó una muestra de sangre venosa para el examen de interleucina-4 (IL-4) utilizando un dispositivo ELISA.

Resultados: Los encuestados fueron 37 pacientes con rinitis alérgica divididos en 26 (70,3 %) mujeres y 11 (29,7 %) hombres. La mayor sensibilidad a alérgenos inhalados en pacientes con rinitis fue el polvo doméstico en 31 muestras (83,8 %). La correlación de la expresión de IL-4 con la sensibilización a alérgenos en pacientes con rinitis alérgica basada en la prueba de Spearman se obtuvo $p > 0,05$, no significativa con algunos alérgenos en correlación negativa.

Conclusión: No hubo correlación significativa entre la expresión de IL-4 y la sensibilización a alérgenos en pacientes con rinitis alérgica.

Palabras clave: Interleucina-4; Rinitis alérgica; Alérgeno; Sensibilización

¹Universidad Muhammadiyah Yogyakarta, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Departamento de Otorrinolaringología, Yogyakarta, Indonesia

Correspondencia: Asti Widuri.
astiwiduri@gmail.com

Recibido: 2020-08-25
Aceptado: 2021-04-23
DOI: 10.29262/ram.v658i2.800



Introducción

Las enfermedades alérgicas del tracto respiratorio, incluyendo asma y la rinitis alérgica (RA), son problemas de salud mundial con una alta incidencia que afectan la calidad de vida y la economía.^{1,2} El manejo de las alergias respiratorias evitando los alérgenos desencadenantes,³ medicamentos con antihistamínicos, corticosteroides nasales y leucotrienos e inmunoterapia para los casos graves que fracasan médicamente, o evitando la terapia con medicamentos a largo plazo.⁴

La RA es una enfermedad inflamatoria alérgica de la mucosa nasal, caracterizada por una respuesta inmunitaria IgE. Las células T helper (Th) 2 desempeñan un papel importante en el desarrollo de enfermedades mediadas por inmunoglobulina E (IgE), como la RA, al producir en exceso citocinas Th2 locales (interleucinas [IL] 4, IL-5 e IL-13) en los sitios de inflamación alérgica.⁵ Se sabe que el equilibrio de citocinas Th1 (IL-12 e interferón gamma) suprime esta respuesta inmunitaria Th2, y la citocina Th2 (IL-4) ayuda a tratar esta enfermedad. El conocimiento de los mecanismos inmunológicos subyacentes a la enfermedad alérgica, por ejemplo, cómo evitar los factores que desencadenan e influyen en la producción o reducen los niveles de IL-4, puede ser útil para los programas de prevención.^{6,7}

La inflamación causada por reacciones alérgicas en las vías respiratorias superiores e inferiores se asocia con citocinas producidas por células Th2 como IL-4 e IL-5. IL-4 ayuda a la producción de IgE por las células B y regula la adhesión de moléculas de células vasculares a las células endoteliales, lo que ayuda aún más a la transmigración de eosinófilos a los tejidos. IL-5 actúa como factor estimulante de colonias de eosinófilos y ayuda a la proliferación y diferenciación de eosinófilos en los tejidos.⁸ Estudios anteriores indicaron que la IL-4 y su variante polimórfica de receptores aumentaban el riesgo de asma al interactuar con la exposición al humo y las mascotas.⁹

La patogenia de las enfermedades alérgicas que involucran múltiples citocinas, quimiocinas y sus correlaciones analizadas como la base de la terapia de fase efectora, como anti-IgE, esteroides, miméticos β 2, antagonistas del receptor de leucotrienos.⁷ La IL-4 son citocinas, fundamentales y desempeñan un papel esencial en el desarrollo de la alergia.⁹ La alteración de estos genes puede dar lugar a diferentes respuestas a diversas sustancias sensibilizantes.¹⁰ C-590 T es un polimorfismo promotor de IL-4 que influye en la transcripción de varios genes de citocinas. Es necesario investigar sobre mediadores inmunológicos que intervienen en la fase de centización como la IL-4, que juega un papel importante como desencadenante de las células B en la producción de IgE y como factor de polarización de las células T frente a las células Th2.^{9,11,12}

El desarrollo y la progresión de la RA fueron interacciones complejas entre genética, epigenética, medio ambiente y estilo de vida. Los individuos susceptibles pueden experimen-

tar una nueva sensibilización a las proteínas del medio ambiente y la interacción de la susceptibilidad genética y los factores ambientales que juegan un papel en el desarrollo de estas enfermedades alérgicas que implican la producción de IL-4.⁸

La investigación sobre la correlación entre los niveles de interleucina-4 (IL-4) y la sensibilización a alérgenos del medio ambiente necesita conocer la dirección y la magnitud de la correlación. Esta correlación tiene un papel importante en los mecanismos de prevención de enfermedades en la etapa de sensibilización que precede a la fase efectora con anticuerpos neutralizantes de IL-4. La investigación de la IL-4 y sus interacciones con los factores ambientales puede ayudar a crear un nuevo procedimiento para detectar factores genéticos, de prevención e intervención.

Métodos

Se trata de un estudio analítico descriptivo con métodos observacionales, con diseño de investigación transversal. Este estudio ha cumplido con el número de elegibilidad de la prueba ética: 550 / EP-FKIK UMY / VII / 2013 por el comité de ética. Se calculó el tamaño de la muestra, según la fórmula de Slovin para la investigación transversal:

$$n = Z^2 p (1-q) / d^2$$

Donde:

Z = 1.96

p = prevalencia de incidencia de RA de la literatura

d = precisión absoluta

Con la cual se obtuvo una muestra mínima de 35.

Los criterios de inclusión en este estudio fueron pacientes con manifestaciones clínicas de RA que estaban dispuestos a cooperar y tenían una puntuación para los síntomas de RA basada en un cuestionario. Se excluyó de este estudio a los pacientes que estaban tomando antihistamínicos, con alteraciones dermatográficas y padeciendo de enfermedades comórbidas. La recopilación de datos se llevó a cabo seleccionando a los encuestados con RA que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, respondiendo al consentimiento de los encuestados con consentimiento informado, luego de realizar una prueba de punción cutánea realizada en PKU Muhammadiyah Gamping Hospital y probando interleucina-4 (IL-4) niveles en el Laboratorio Biomédico de la Universidad Muhammadiyah Yogyakarta.

La prueba de punción cutánea se realizó analizando diez tipos de alérgenos, tres alérgenos inhalantes (polvo doméstico, algodón, plumas de pollo) y los otros alérgenos se ingestan, con aguja estéril roma. Se examinó el perfil de citocinas del suero sanguíneo para determinar los niveles de IL-4 mediante el método ELISA. La variable independiente en este estudio fue la sensibilización a alérgenos en pacientes con RA, mientras que la variable dependiente en este estudio

fue la expresión de IL-4. El análisis de datos de este estudio utilizó el examen de datos de normalidad con histograma y prueba estadística de Spearman.

Resultados

Hubo 37 pacientes con RA que se convirtieron en encuestados de este estudio. Se dividió en 26 estudiantes mujeres (70.3 %) y 11 estudiantes hombres (29.7 %) con quejas de secreción nasal, estornudos y congestión nasal. Los resultados de la prueba de expresión de IL-4 tuvieron un promedio de 22,48 pg/mL, los valores normales son 0-65.18 pg/mL, la distribución de datos examinada de normalidad con el histograma, mostró la tendencia inclinada hacia la izquierda, concluyó la distribución de datos anormal (Figura 1).

En los resultados de la evaluación de la sensibilidad a los alérgenos se puede observar que la positividad de alérgenos del 83,8 por ciento de los encuestados sensibilizados con el polvo doméstico como Aero alérgeno se muestra en el Cuadro 1.

Los datos de sensibilidad alérgica y expresión de IL-4 analizados con la prueba de correlación de Spearman mostraron el valor de p de 0.985 ($p > 0.05$), indica que no hubo correlación entre la sensibilidad al alérgeno por inhalación y la expresión de IL-4. Tiene una dirección de correlación negativa y una fuerza de correlación muy débil de 0,003 (0,00-0,199), que se muestra en el Cuadro 2.

Discusión

En este estudio no hubo correlación significativa entre la sensibilidad al alérgeno probada con la expresión de IL-4 con un valor de $p > 0.05$ basado en la prueba de correlación de Spearman, y algunos alérgenos (camarón, atún, judías verdes) mostraron una dirección de correlación negativa. Este resulta-

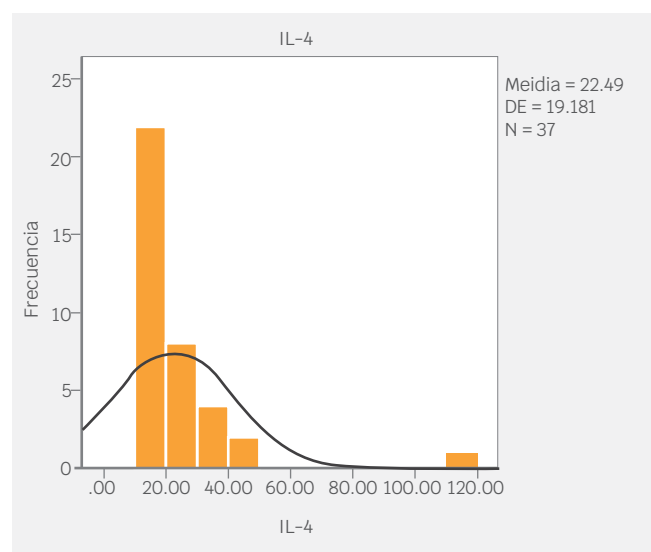


Figura 1. Distribución de datos de anomalías en la expresión de IL-4.

Cuadro 1. Características de la prueba de sensibilidad de los encuestados

Encuestado	Características	Resultado	n	%
1	Polvo doméstico	Positivo	31	83.8
		Negativo	6	16.2
2	Algodón	Positivo	15	40.5
		Negativo	22	59.5
3	Plumas de pollo	Positivo	11	29.7
		Negativo	26	70.3
4	Camarones	Positivo	10	27.0
		Negativo	27	73.0
5	Atún	Positivo	6	16.2
		Negativo	31	83.8
6	Yema	Positivo	16	43.2
		Negativo	21	56.8
7	Maní	Positivo	18	48.6
		Negativo	19	51.4
8	Clara de huevo	Positivo	14	37.8
		Negativo	23	62.2
9	Té	Positivo	12	32.4
		Negativo	25	67.6
10	Chocolate	Positivo	11	29.7
		Negativo	26	70.3

do similar al informe de Valatabar *et al.* que mostró rs20541 en el CR de IL-13 y rs2243250 en la región promotora de IL-4 no se asoció con el riesgo de RA en adolescentes en el noroeste de Irán.¹³ Si bien el informe Tyurin de 2017 también informó sobre pacientes con RA durante todo el año, hubo una correlación negativa entre las concentraciones séricas de IL-4 y los niveles de TGF- β ($r = -0.49$, $p = 0.026$) y hubo una correlación negativa entre la IgE sérica total niveles y lagartos IL-10. ($r = -0.63$, $p = 0.002$) y TGF- β ($r = -0.49$, $p = 0.01$).¹⁴ Un estudio en población china también informó que el polimorfismo de IL-13 e IL4RA puede no tener una asociación significativa con los ácaros sensibilizados.¹⁵

El resultado de este estudio difiere del presente estudio que al comparar los pacientes en el grupo de casos con el grupo control, se exhibieron diferencias significativas entre el genotipo -590CT y el riesgo de RA en niños. Se ha demostrado que es probable que los polimorfismos del gen IL4 estén implicados en el desarrollo del asma, la RA y la regulación de la

Cuadro 2. Prueba de correlación de sensibilidad a alérgenos con expresión de IL-4

Encuestado	Características	p	Valor de correlación
1	Polvo doméstico	0.335	0.163
2	Compuertas	0.878	0.026
3	Plumas de pollo	0.878	0.059
4	Camarones	0.879	-0.026
5	Atún	0.315	-0.170
6	Yema	0.928	0.015
7	Maní	0.810	-0.041
8	Clara de huevo	0.148	0.243
9	Té	0.898	0.022
10	Chocolate	0.645	0.078

IgE sérica total.¹⁶ Otro estudio realizado por Narozna B, 2016, indicó que las variantes polimórficas en los genes de la cadena IL-4 e IL-4Ra podrían conferir susceptibilidad y modular la gravedad de la atopía y el asma en una población caucásica.¹⁷

IL-4 es importante en el desarrollo de enfermedades alérgicas debido a su efecto sobre las células T colaboradoras, y estimula directamente a las células B para que produzcan IgE e IgG4. La exposición a alérgenos en un cierto límite de concentración activa células Th2 específicas en la mucosa nasal de pacientes con RA, luego estimula la expresión aumentada de mRNA de citocinas Th2, especialmente IL-4 y reclutamiento de eosinófilos en el tracto respiratorio. En este estudio, la expresión de IL-4 no se correlacionó significativamente con la sensibilidad al alérgeno posiblemente debido a 1) La sensibilidad a los alérgenos es una interacción compleja entre el alérgeno y el huésped influenciada por factores genéticos y barreras físicas, químicas e inmunológicas.¹⁸

La susceptibilidad genética y los factores ambientales fueron cuestiones fundamentales en la patología de la RA. En este estudio, la mayoría de los tipos de sensibilización a los alérgenos inhalados fueron el polvo doméstico con un 83.8 %. Estos resultados son similares a un estudio en Hong Kong que informó que los tipos más comunes de alérgenos en pacientes con rinitis crónica eran los ácaros del polvo doméstico (63 %), las cucarachas (23 %) y las escamas de piel de gato (14 %).¹⁹

Estos resultados son más pequeños que el estudio realizado por Navarro-Locsin en 2018, donde los alérgenos de interior más comunes en quienes padecen rinitis en Filipinas son los ácaros del polvo doméstico (HDM) *Dermatophagoides pteronyssinus* (97.4 %) y *Dermatophagoides farinae* (95.8 %), seguida de las cucarachas (80.1 %) y las setas (72.8 %).²⁰ Por el contrario, los resultados del informe de sensibilización fueron más altos que los informados (Oncham S, 2018), donde los resultados de reactividad de alérgenos más inhalados en la población alérgica en Tailandia fueron ácaros con 50.1 % de *Dermatophagoides pteronyssinus* y 32 % de *Dermatophagoides farinae*, mientras que 31.5 %, polvo doméstico.²¹

La creciente prevalencia de enfermedades alérgicas en todo el mundo se asocia con predisposición genética, eventos epigenéticos y exposición ambiental, la sensibilización a proteínas extrañas del medio ambiente varía según las regiones afectadas por el clima, la urbanización y el estilo de vida.^{22,23}

Conclusión

No hubo correlación significativa entre la expresión de IL-4 y la sensibilización al alérgeno en pacientes con RA, varios alérgenos tienen una correlación negativa, y la mayor sensibilidad al alérgeno fue el polvo doméstico (83.8 %).

Reconocimiento

Gracias a LP3M UMY que financió esta investigación.

Referencias

- Nolte H, Nepper-Christensen S, Backer V. Unawareness and undertreatment of asthma and allergic rhinitis in a general population. *Respir Med.* 2006;100(2):354-362. DOI 10.1016/j.rmed.2005.05.012
- Katellaris CH, Lee BW, Potter PC, Maspero JF, Cingi C, Lopatin A, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(2):186-207. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x
- Miguera M, Dávila I, Frati F, Azpeitia A, Jeanpetit Y, Lhéritier-Barrand M, et al. Types of sensitization to aeroallergens: definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:16. DOI: 10.1186/2045-7022-4-16
- Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63(Suppl 86):S8-S160. DOI:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
- Brożek JL, Bousquet J, Baena CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):466-476. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.047
- Kırmaz C, Bayrak P, Yıl-maz O, Yüksel H. Effects of glucan treatment on the Th1/Th2 balance in patients with allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled study. *Eur Cytokine Netw.* 2005;16(2):128-134.

7. Albrecht M, Dittrich AM. Cytokines in sensitization to aeroallergens. *Allergol Select*. 2018;2(1):94-100. DOI: 10.5414/ALX1480E
8. Dittrich AM, Chen HC, Xu L, Ranney P, Connolly S, Yarovinsky TO, et al. A new mechanism for inhalational priming: IL-4 bypasses innate immune signals. *J Immunol*. 2008;181:7307-7315. DOI: 10.4049/jimmunol.181.10.7307
9. Li L, Li Y, Zeng X, Li J, Du XY. Role of interleukin-4 genetic polymorphisms and environmental factors in the risk of asthma in children. *Genet Mol Res*. 2016;15(4):534-543. DOI: 10.4238/gmr15048873
10. Borish LC, Nelson HS, Corren J, Bensch G, Busse WW, Whitmore JB, et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(6):963-970. DOI: 10.1067/mai.2001.115624
11. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz-Burmesiter E, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1422-1431. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61600-6
12. Daniel WW. *Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences*. EEUU: John Wiley & Sons; 1999.
13. Valatabar N, Hosseinpourfeizi M, Safaralizadeh R, Shabestari MS. Relationships between IL-13 and IL-4 genotypes and aeroallergens with risk of allergic rhinitis in Iranian-Azeri. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020;33(1):33-38. DOI: 10.1089/ped.2019.1099
14. Tyurin YA, Lissovskaya SA, Fassahov RS, Mustafin IG, Shamsutdinov AF, Shilova MA, et al. Cytokine profile of patients with allergic rhinitis caused by pollen, mite, and microbial allergen sensitization. *J Immunol Res*. 2017;2017:1-8. DOI: 10.11155/2017/3054217
15. Lu M-P, Chen R-X, Wang M-L, Zhu X-J, Zhu L-P, Yin M, et al. Association study on IL4, IL13 and IL4RA polymorphisms in mite-sensitized persistent allergic rhinitis in a Chinese population. *PLoS One*. 2011;6(11):e27363. DOI: 10.1371/journal.pone.0027363
16. Al-Rawashdeh BM, Sadaalhanjori A, Ali E, Zihlif M. Association of IL-4 polymorphisms with allergic rhinitis in Jordania population. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(4):179. DOI: 10.3390/medicina56040179
17. Narozna B, Hoffmann A, Sobkowiak P, Schoneich N, Bręborowicz A, Szczepankiewicz A, et al. Polymorphisms in the interleukin 4, interleukin 4 receptor and interleukin 13 genes and allergic phenotype: a case control study. *Adv Med Sci*. 2016;61(1):40-45. DOI: 10.1016/j.advms.2015.07.003
18. Korzycka-Zaborowska B, Zielińska-Bliźniewska H, Zaborowski A, Oiszewski J. Association of -590 C/T IL-4 gene promoter polymorphism with atopy in Polish patients with allergic rhinitis. *J Allergy Disord Ther*. 2015;2:100004. DOI: 10.24966/ADT-749X/100004
19. Yuen APW, Cheung S, Tang KC, Ho WK, Wong BYH, Cheung ACS, Ho ACW. The skin prick test results of 977 patients suffering from chronic rhinitis in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2007;13(2):131-136. Disponible en: <https://www.hkmj.org/system/files/hkm0704p131.pdf>
20. Navarro-Locsin CG, Lim-Jurado M. Aeroallergen sensitization and associated comorbid diseases of an adult Filipino population with allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy*. 2018;8(3):e25. DOI: 10.5415/apallergy.2018.8.e25
21. Oncham S, Udomsuayakul U, Laisuan W. Skin prick test reactivity to aeroallergens in adult allergy clinic in Thailand: a 12-year retrospective study. *Asia Pac Allergy*. 2018;8(2):e17. DOI: 10.5415/apallergy.2018.8.e17
22. Pawankar R, Canonica G, Holgate S, Lockey R, Blaiss M. *WAO White Book on Allergy*; Allergy Organization: Milwaukee, WI, USA, 2011; Volume 3: 156-157.
23. Passali D, Cingi C, Staffa P, Passali F, Muluk NB, Bellussi ML. The international study of the allergic rhinitis survey: outcomes from 4 geographical regions. *Asia Pac J Allergy*. 2018;8(1):e7. DOI: 10.5415/apallergy.2018.8.e7

ORCID

Asti Widuri, 0000-0002-7558-8991

Frequency and clinical characterization of chronic urticaria in a tertiary care hospital

Frecuencia y caracterización clínica de la urticaria crónica en un hospital de tercer nivel

Bianca Coronado,¹ Itzel Vianey Ochoa-García,¹ Carlos Torres-Lozano,¹ Antonio Quintero-Ramos,² Margarita Ortega-Cisneros¹

Abstract

Objective: To estimate the frequency of chronic urticaria in patients who attended an allergy service in a tertiary care hospital; in addition, the main clinical characteristics are described.

Methods: In a period of 7 months, a total of 96 patients who were over 18 years of age were analyzed; they had been diagnosed with chronic spontaneous urticaria and chronic inducible urticaria.

Results: The frequency of chronic urticaria was of 1.31 % (n=98); 53 % were associated with some allergic pathology, and 54 % showed an alteration in the paraclinical tests. Chronic spontaneous urticaria was found in 80 % of the patients; and in 62 % of them, the urticaria was associated with angioedema. Chronic urticaria was controlled in 19 % of the studied population with the use of a single antihistamine.

Conclusions: The frequency of chronic urticaria in our study was lower than the frequency reported nationwide.

Key words: Chronic urticaria; Urticaria prevalence; Allergic disease; Angioedema

Resumen

Objetivo: Estimar la frecuencia de la urticaria crónica en pacientes que acudieron a un servicio de alergología en un hospital de tercer nivel; complementariamente, se hace una descripción de las principales características clínicas.

Métodos: Se analizaron un total de 96 pacientes con UC espontánea y UC inducible, con edad > 18 años, en un lapso de 7 meses.

Resultados: La frecuencia de UC fue de 1.31 % (n = 98); 53 % se asociaron con alguna enfermedad alérgica y 54 % mostró algún tipo de alteración en los estudios paraclínicos. En 80 % de los pacientes, la urticaria fue crónica espontánea y en 62 % se vio asociada con angioedema. El 19 % de los casos obtuvo control de la UC con el uso de un solo antihistamínico.

Conclusiones: La frecuencia de UC en nuestro estudio fue inferior con respecto a la informada a nivel nacional.

Palabras clave: Urticaria crónica; Prevalencia de urticaria; Enfermedad alérgica; Angioedema

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades, Departamento de Inmunología Clínica y Alergia, Guadalajara, Jalisco, México

²Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Laboratorio de Inmunología, Guadalajara, Jalisco, México

Correspondencia: Margarita Ortega-Cisneros.
maorcis@gmail.com

Recibido: 2021-01-28

Aceptado: 2021-04-23

DOI: 10.29262/ram.v658i2.818

Introducción

La urticaria es una enfermedad que afecta a 0.5-1 % de la población a nivel mundial.¹ En América del Norte (Estados Unidos y Canadá), su prevalencia es de 0.1 % y en América Latina de 1.5 %.² Un estudio en población mexicana mostró una prevalencia de 3.4 %.³ La urticaria se caracteriza por la presencia de ronchas, habones, angioedema o la combinación de estos y se clasifica en aguda si su duración es menor a 6 semanas o crónica cuando se prolonga más allá de 6 semanas.⁴ Acorde a los desencadenantes, se puede clasificar en urticaria crónica (UC) espontánea si no se reconoce ningún estímulo; e inducida si se demuestra un estímulo implicado en la aparición de las lesiones. Aproximadamente 50 % de los casos se encuentran asociados con angioedema, 40 % manifiesta sólo ronchas y 10 % sólo angioedema.⁵

La UC alcanza su mayor prevalencia en el grupo de edad comprendido entre los 45 a 54 años.⁶ En población mexicana, 69 % de los casos de urticaria, corresponden al sexo femenino.³ Los desencadenantes de la UC espontánea son desconocidos, los pseudoalérgenos contenidos en los alimentos pueden causar reacciones de hipersensibilidad a través de un mecanismo no mediado por inmunoglobulina E (IgE), al contener sustancias vasoactivas, fenoles y compuestos aromáticos.⁷ Los fármacos asociados, en su mayoría inhiben la actividad intestinal de la diamina oxidasa y condicionan una mayor concentración de histamina sistémica.⁷

La UC puede relacionarse con la presencia de enfermedades alérgicas, como asma y rinitis alérgica,⁷ así como autoinmunidad. La etiología más probable de la elevación de reactantes de fase aguda en la UC parece ser una reacción inflamatoria cutánea, con liberación de interleucina (IL) 6 en el sitio de la inflamación urticarial que penetra en el torrente sanguíneo y estimula la síntesis de proteína C reactiva (PCR) en el hígado, documentada en algunos pacientes con UC.⁸ Los anticuerpos antinucleares (ANA) son un grupo de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos en el núcleo celular, presentes en pacientes con trastornos autoinmunes sistémicos u orgánicos específicos, como la UC.⁹ La tiroiditis autoinmune es considerada la única enfermedad claramente asociada con UC. Su prevalencia en la población general es de 3 a 10 % y de 12 a 14 % en población con diagnóstico de UC y se caracteriza por la producción de autoanticuerpos tiroideos e infiltración linfocítica en la tiroides.¹⁰

En cuanto al tratamiento, los antihistamínicos son la primera línea en el manejo de UC. Sin embargo, hasta el 40 % de los pacientes con UC no logran el control total de sus síntomas con antihistamínicos a dosis habituales y en ocasiones es necesario incrementar la dosis de estos, o agregar al manejo medicamentos con actividades inmunosupresoras, antiinflamatorias o inmuno moduladoras para el tratamiento de la urticaria.⁴ Las guías de manejo recomiendan como segunda línea de tratamiento en los pacientes con urticaria que no responden a una dosis única de antihistamínicos de segunda ge-

neración, el incremento de la dosis hasta cuatro veces la dosis habitual, lo cual muestra mayor eficacia para el control de la UC espontánea sin que se vea afectada la tolerabilidad.^{4,7} En el caso de los corticoides orales, su administración en UC se limita a un ciclo corto durante las exacerbaciones debido a su mecanismo de acción que consiste en la reducción de múltiples citocinas proinflamatorias.⁴ La ciclosporina, por otro lado, es un medicamento inmunosupresor que inhibe la actividad de la calcineurina, uniéndose al receptor de la ciclofilina en los linfocitos T activados, e impide la migración del factor nuclear AT (NFAT, *nuclear factor of activated T*) y sus factores de transcripción desde el citoplasma hacia el núcleo y constituye una opción de tratamiento para los pacientes con UC espontánea grave.⁴

El objetivo del presente estudio fue estimar la frecuencia de la UC en pacientes que acudieron a la consulta externa de un servicio de Inmunología Clínica y Alergia de un Hospital de tercer nivel de atención, complementariamente, describir las principales características clínicas; así mismo, explorar el uso de terapia farmacológica diferente de las dosis habituales de antihistamínicos.

Métodos

Este estudio tuvo como sede el departamento de Inmunología Clínica y Alergología del Centro Médico Nacional de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Mediante un estudio transversal se analizaron los datos correspondientes a 96 pacientes, con edad igual o mayor a 18 años, con diagnóstico de UC, ya sea de etiología espontánea o inducible. El periodo de revisión fue enero a julio de 2018. Las variables extraídas del expediente clínico fueron: demográficas (edad, género), clínicas (tiempo de progresión de la enfermedad, asociación con angioedema, historia de atopía, alergia a alimentos y medicamentos, etiología de la urticaria, tratamiento con inmunoterapia, tratamiento con dos o más antihistamínicos diferentes, uso de esteroide sistémico o inhibidores de la calcineurina) y de exámenes paraclínicos (proteína C Reactiva (PCR), ANA, Anticuerpos antiperoxidasa tiroide y función tiroidea).

Análisis estadístico

Se determinaron frecuencias y porcentajes, correlación de variables clínicas y paraclínicas con una variable de desenlace, como el uso de terapia farmacológica diferente de antihistamínicos, además que se planteó un modelo de regresión logística con dicha variable de desenlace. Se propuso el modelo de regresión logística para estimar la relación existente entre variables dependiente e independientes, en este sentido estimar la relación entre el uso de antihistamínicos versus terapia diferente a estos como variable "respuesta" y a manera de modelo saturado, se ingresan la edad, el sexo y el antecedente de atopía de manera dicotómica (atopía/no atopía). Además, para la comprobación de la hipótesis se

realizó la prueba de chi cuadrada donde un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo para todos los estudios. Se realizó también un análisis inferencial para encontrar aquellas variables que pudiesen relacionarse con la variable “respuesta”, definida como el uso de tratamiento diferente a un solo antihistamínico, de tal manera que los pacientes que requirieron en algún momento terapia diferente a un solo antihistamínico (dos o más antihistamínicos diferentes, inmunoterapia, corticoides sistémicos o inhibidores de la calcineurina), se consideraron como casos, mientras que los que solo fueron tratados con un solo antihistamínico, se consideraron como controles.

Inicialmente también se llevó a cabo un análisis exploratorio buscando las variables independientes que pudiesen asociarse con el uso de una terapéutica distinta al uso de un solo antihistamínico.

El análisis de los datos, se realizó en los programas Statistical Package for the Social Sciences versión 22 y STATA versión 13.

Ética

Con base a lo previsto en la Ley General de Salud federal, en el artículo 17 en materia de investigación para la salud, cuya última reforma fue publicada en el Diario oficial de la Federación el 2 de abril de 2014; la presente investigación se consideró sin riesgo para el paciente, ya que se trató de un estudio que empleó técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio, y sólo se realizó revisión de expedientes clínicos. Así mismo, la presente investigación fue apegada a los principios éticos para investigación médica en seres humanos, de acuerdo con la Declaración de Helsinki, promulgada por la Asociación Médica Mundial en 2013.

Resultados

De 7326 pacientes que recibieron atención médica, 96 de ellos tuvieron UC espontánea o inducible, una frecuencia del 1.31 %; 83.3 % de los casos fueron mujeres y 16.7% hombres, $p = 0.001$. Las edades variaron entre 18 y 83 años, con una media general de 48.6 ± 13.2 años; en los hombres fue de 49.5 ± 12.5 años y en las mujeres de 43.7 ± 15.7 años, $p = 0.106$.

El tiempo de duración de la UC varió desde los seis meses hasta los 40 años, con una mediana de tres años, con cifras muy similares para cada sexo. Por otro lado, la edad promedio para inicio de los síntomas en general fue de 45.2 ± 13.2 años, y fue ligeramente menor en hombres (40.1 ± 14.6 años) que en las mujeres (46.2 ± 12.7 años), $p = 0.089$. Las edades mínimas-máximas del inicio de los síntomas fueron de 14-67 años en hombres y 22-80 años en las mujeres (Cuadro 1).

Cuadro 1. Variables clínicas, de laboratorio y uso de medicamentos en pacientes con urticaria

Variable	n	%	p
Etiología			
Crónica espontánea	77	80	< 0.001
Inducible	19	20	
Angioedema			
No	36	38	0.014
Sí	60	62	
Atopia			
No	45	47	0.540
Sí	51	53	
Alergia alimentaria			
No	79	82	< 0.001
Sí	17	18	
Alergia a medicamentos			
No	81	84	< 0.001
Sí	15	16	
Proteína C reactiva			
Normal	63	65	0.003
Elevada	33	35	
Anticuerpos antinucleares			
Negativos	67	70	< 0.001
Positivos	29	30	
Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea			
Negativos	83	86	< 0.001
Positivos	13	14	
Función tiroidea			
Normal	51	75	—
Hipotiroidismo	15	22	
Hipotiroidismo subclínico	2	2	
Tratamiento con inmunoterapia			
No	45	47	0.540
Sí	51	53	
Uso de dos o más antihistamínicos			
No	41	43	0.153
Sí	55	57	
Uso de corticosteroide sistémico			
No	75	78	< 0.001
Sí	21	22	
Uso de inhibidores de la calcineurina			
No	91	95	< 0.001
Sí	5	5	

La mayoría de los pacientes presentó urticaria de etiología crónica espontánea y asociada a angioedema. Únicamente seis pacientes (6.3 %) presentaron exacerbación con alimentos y medicamentos simultáneamente. Aunque no fue estadísticamente significativo, 53 % de los pacientes (51 sujetos) tuvieron historia personal de atopía, de los cuales el 61 % presentaron rinitis alérgica, 4 % asma y 35 % cursaron con dos entidades simultáneamente: rinitis alérgica más asma o dermatitis atópica.

Respecto a los resultados de los exámenes de laboratorio, estos se muestran en el Cuadro 1; se observó que 35 % de los pacientes tuvieron incremento de la concentración de la PCR; en 30 % títulos de ANA > 1:160, un sólo paciente presentó títulos 1:640 y tres pacientes 1:320. En 14 % de los pacientes se identificaron anticuerpos anti TPO positivos. En total, 52 pacientes (54 %) mostraron al menos una alteración en los estudios paraclínicos.

Finalmente, la mayoría de los pacientes recibió tratamiento con inmunoterapia. Solo 22 y 5 % utilizaron corticoesteroide sistémico o inhibidores de la calcineurina, respectivamente. Alrededor de la mitad requirieron uso de 2 o más antihistamínicos diferentes y en total 81 % (78 pacientes) no obtuvo control adecuado de sus síntomas con un solo antihistamínico.

De todas las variables evaluadas, únicamente la atopía mostró una asociación estadísticamente significativa con el uso de terapia farmacológica diferente a un solo antihistamínico (Cuadro 1).

De todas las variables evaluadas, ninguna mostró una asociación significativa con el uso de un solo antihistamínico. Esto podría explicarse debido a que solo una pequeña fracción de la población (19 %) logró el control de sus síntomas con un solo antihistamínico, lo cual podría hablar de la severidad de los síntomas de urticaria en estos pacientes, así como la dificultad para el adecuado control de la enfermedad.

Aún con estos resultados preliminares, se propone un modelo de regresión logística con el uso de antihistamínicos versus terapia diferente a estos como variable respuesta y, a manera de modelo saturado, se ingresan la edad, el género y el antecedente de atopía de manera dicotómica (atopía/no atopía); las primeras dos se ingresan considerando el panorama epidemiológico de la enfermedad y la última -presencia de atopía- se ingresa al modelo debido a que individualmente sí mostró una asociación estadísticamente significativa.

Se genera el modelo y resulta únicamente significativo el antecedente de atopía, con un valor de RM similar al que presenta independientemente, por lo que se considera que el modelo logístico propuesto que contiene las variables de edad, sexo y antecedente de atopía, no explica de mejor manera la diferencia en la probabilidad de tener que usar alguna terapia diferente a un solo antihistamínico para el control de la urticaria.

En el Cuadro 2 se reportan las razones de momios estimadas para la asociación entre las variables demográficas,

clínicas y de laboratorio comparado con el tipo de tratamiento de los pacientes con urticaria.

Discusión

En el presente estudio la frecuencia de UC fue 1.31 %; cantidad similar a la informada a nivel mundial, 0.5 y 1 %¹ pero menor a la observada en estudios realizados en México. En el Estado de Nuevo León, México, la frecuencia fue 2.4 %¹¹ y en la Ciudad de México 3.2 %.³ Estas diferencias pueden ser resultado de una mayor muestra de pacientes realizada con población abierta; a diferencia del presente estudio que incluyó solo pacientes de un centro de referencia.

De la población total analizada, la mayoría fueron mujeres. Esta tendencia también es observada en otros estudios realizados en población mexicana con una frecuencia en el sexo femenino de 69 %.³ Esto puede ser debido a que las mujeres muestran cambios en las concentraciones hormonales, incluido el ciclo menstrual, el embarazo, la menopausia y el uso de anticonceptivos hormonales o la terapia de reemplazo hormonal. Se ha mostrado que, al igual que el estradiol, las bajas concentraciones de estrógenos ambientales son capaces de causar la desgranulación de los mastocitos, lo que sugiere su papel en la patogénesis de las enfermedades dependientes de los mastocitos.⁸

En el grupo de pacientes con UC, el tiempo de evolución de la enfermedad fluctuó desde los seis meses hasta los 40 años, lo que evidencia su naturaleza crónica y heterogeneidad. Acorde a estudios epidemiológicos realizados en población adulta, la UC alcanza su mayor prevalencia en el grupo de edad comprendido entre los 45 a 54 años.¹² En el presente estudio, la edad promedio del inicio de los síntomas fue de 45.2 ± 13.2 años, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura,^{5,12} siendo ligeramente menor en hombres que en mujeres sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa. En la distribución de las edades de presentación se observó que, aunque para ambos sexos se encontraba similar, en los hombres descendía su frecuencia a edades más tardías, a diferencia del sexo femenino, demostrando que posterior a la quinta o sexta década de la vida, la frecuencia en las mujeres tiende a mantenerse, encontrando persistencia de la UC en mujeres de la tercera edad, mientras que en el sexo masculino tiende a descender.

Respecto a la posible etiología de la enfermedad en el presente estudio, hasta un 80 % de la urticaria se clasificó como crónica espontánea, y en 20 % restante, se identificó un estímulo desencadenante (UC inducible). Esta proporción en favor de la UC espontánea podría estar sobreestimada ya que estos datos se obtuvieron por interrogatorio directo en la población estudiada, mientras que Sánchez J et al. realizaron pruebas físicas de urticaria donde 75.9 % de los pacientes que refirieron un desencadenante físico, solo en 36.3 % se logró identificar.¹³

Cuadro 2. Asociación entre variables clínicas y de laboratorio con el tratamiento de los pacientes con urticaria

Variable (valor de referencia)	RM	IC 95 %	p	Rango	Media
VARIABLES DEMOGRÁFICAS					
Edad (años)	0.990	0.95-1.03	0.605	18-83	42.6
Sexo masculino	3.75	0.461-30.533	0.217	NA	NA
VARIABLES CLÍNICAS					
Tiempo de evolución	0.964	0.882-1.053	0.416	6m-40a	3 años
Etiología (crónica espontánea)	0.762	0.217-2.669	0.670	NA	NA
Angioedema	0.891	0.298-2.659	0.836	NA	NA
Atopia	3.345	1.075-10.409	0.037	NA	NA
Alergia alimentaria	0.640	0.180-2.276	0.491	NA	NA
Alergia a medicamentos	0.526	0.145-1.908	0.328	NA	NA
VARIABLES DE LABORATORIO					
Proteína C reactiva elevada	0.531	0.183-1.539	0.243	NA	NA
Anticuerpos antinucleares positivos	0.753	0.249-2.278	0.615	NA	NA
Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea positivo	2.866	0.347-23.675	0.328	NA	NA
Función tiroidea (hipotiroidismo)	1.000	0.237-4.220	1.000	NA	NA

RM = razón de momios, IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %, NA = no aplica.

Es bien sabido que es poco frecuente que la UC sea agudizada por un mecanismo mediado por IgE dirigida contra epítomos de alimentos específicos. En este tipo de reacciones las manifestaciones clínicas se presentan en los primeros 60 minutos tras la exposición al alérgeno y pueden acompañarse de síntomas orofaríngeos, dolor abdominal, vómitos o sibilancias.⁴ En nuestro estudio se analizaron los pacientes con UC que refirieron síntomas asociados con hipersensibilidad a medicamentos o alimentos. Ambas entidades se encontraron en una proporción menor a 20 % conjuntamente. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata a medicamentos se reportaron en 15 pacientes (16 %), los cuales incluían antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antibióticos (sulfas y betalactámicos). Mientras que 17 pacientes (18 %) refirieron urticaria y angioedema en relación con la ingesta de alimentos que contenían pseudo-alérgenos como embutidos o mariscos. En un mismo individuo puede coexistir el diagnóstico de UC con eventos desencadenantes que condicionan un episodio de agudización, como el caso de un alimento de esta naturaleza, por lo que no son mutuamente excluyentes.³ Alimentos ricos en histamina como pescados, quesos, bebidas alcohólicas, algunas frutas y verduras; así como aditivos y colorantes utilizados en la fabricación de alimentos pueden desencadenar agudizaciones de la UC.⁷ Sánchez *et al.* en 2018¹⁴ informaron de una frecuencia de reacciones adversas a medicamentos de 13 % de, en su mayoría a AINE y antibióticos betalactámicos; en el presente estudio, la frecuencia

fue obtenida mediante auto reporte, por lo cual esta prevalencia puede estar sobreestimada. Las reacciones adversas a alimentos se encontraron en una proporción mayor (18 %), comparada con lo reportado por Sánchez *et al.* en 2019,¹⁵ que fue de 1.2 %. Dichos hallazgos nos orientan a concluir que, aunque se sabe que los mastocitos desempeñan un papel protagónico en la UC, raramente se considera la participación directa de alérgenos como desencadenantes, y en cambio se sugiere la posibilidad de una enfermedad inflamatoria crónica, más frecuente en individuos sensibilizados a IgE y favorecida por múltiples factores.⁴

Dentro de la presentación clínica de la UC, la literatura reporta una asociación de urticaria con angioedema en 50 % de los pacientes, la presentación de ronchas como manifestación única en 40 % y angioedema como manifestación única en 10 %.⁴ En el presente estudio se encontró una prevalencia similar, con un 62 % de asociación con angioedema y en 38 % ronchas como manifestación única, lo cual fue significativo y mantiene la tendencia en lo que respecta a la presentación de la UC.

Se investigó la presentación concomitante de enfermedades atópicas encontrándose en conjunto en 53 % de la población registrada. De estas, la más prevalente fue rinitis alérgica (61 %), seguida por la presentación conjunta de asma y rinitis alérgica y con menor prevalencia asma como entidad única (4 %) y dermatitis atópica; similar a lo publicado en la literatura en pacientes con UC por Kulthananan *et al.*, que repor-

taron 20 % de pacientes en su población con rinitis alérgica y 4.4 % con asma.¹⁶

Respecto a los hallazgos en los exámenes de laboratorio, observamos que el valor de la PCR en 35 % de la población estaba incrementada, muy similar a lo reportado por Kolkhir en 2017.¹⁷ En el caso de los anticuerpos antinucleares se encontraron positivos en 30 % de la población de estudio, cantidad que es consistente con la informada por Viswanathan *et al.*¹⁸

La frecuencia de pacientes con función tiroidea normal se asemeja a la reportada por Do Hun Kim en 2016 (85 %),¹⁹ sin embargo este mismo estudio registró una prevalencia de hipotiroidismo de 5.4 %, muy inferior a lo encontrado en nuestra población y de 4.4 % de hipotiroidismo subclínico, lo cual resulta similar. Respecto a los anticuerpos anti TPO, se reportó una prevalencia de 17.4 %²⁰ en una población de pacientes con UC espontánea, lo cual es similar a la reportada en el presente estudio.

Se evaluó la prevalencia de los distintos tratamientos utilizados en el control de la urticaria. Se reportó que 57 % de los pacientes requirieron tratamiento con dos o más antihistamínicos diferentes para el control de sus síntomas, mayor al porcentaje reportado en la literatura, el cual señala que hasta 40 % de los pacientes con UC no logran el control total de sus síntomas con el uso de un solo antihistamínico; de igual manera hasta 22 % requirió al menos el uso de un ciclo de corticoesteroide sistémico.⁴ Un 5 % requirió un fármaco inhibidor de calcineurina debido a UC corticorresistente, considerándose previo al uso biológicos, por lo que, acorde al grado de gravedad, la población del presente estudio podría no estar tan afectada. Lo anterior puede explicarse porque la población estudiada pertenece a un centro de tercer nivel donde son referidos pacientes con urticaria refractaria al tratamiento en hospitales de primer y segundo nivel.

De todas las variables evaluadas, ninguna mostró una asociación significativa con el uso de un solo antihistamínico en el análisis estadístico. Esto podría explicarse debido a que solo una pequeña fracción de la población (19 % de los pacientes) logró el control de sus síntomas con un solo antihistamínico, lo cual podría hablar de la severidad de los síntomas de urticaria en estos pacientes, así como la dificultad para el adecuado control de la enfermedad.

Llama la atención que en el presente estudio, el único factor de riesgo que se identificó para padecer UC resistente

al uso de un solo antihistamínico fue la coexistencia con enfermedades alérgicas, las cuales incluso, fueron tratadas con inmunoterapia. Esto es consistente con los resultados mostrados por Sánchez Borges M *et al.*, el cual tuvo como objetivo caracterizar a los pacientes con UC espontánea resistente al tratamiento convencional con antihistamínicos; el estudio mostró que las enfermedades asociadas más frecuentes fueron rinitis y rinosinusitis (27 %), asma (11 %), hipertensión arterial (9 %), enfermedades tiroideas (7 %), gastritis crónica (6 %), nefrolitiasis (3 %) hiperinsulinismo (2 %), migraña (2 %), hiperlipidemia (2 %) y diabetes (2 %).²¹ Por lo que al parecer uno de los agravantes de la UC como de su persistencia es la presencia de comorbilidad, sobre todo de etiología atópica.

Respecto al resto de los tratamientos, no fue significativo el uso de esteroides sistémicos o inhibidores de la calcineurina para el control de la urticaria en el análisis descriptivo. Aquellos pacientes que ameritaron uso de inmunoterapia padecían alguna enfermedad atópica concomitante.

Conclusiones

En resumen, la frecuencia de UC en los pacientes fue del 1.31 %; con mayor predilección por el sexo femenino y mayor frecuencia durante la quinta década de la vida. Notoriamente, 20 % de los casos de UC fue de etiología inducible. La asociación entre alergia a alimentos o medicamentos con la UC solo se observó en menos de 20 % de los casos. De destacar es el punto donde la atopia se asoció significativamente con la UC y una mejor respuesta al uso de antihistamínicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las autoridades del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS, por las facilidades prestadas para realizar el presente trabajo. Agradecemos de igual manera a los pacientes, objeto de este estudio, a quienes nos debemos como médicos y seres humanos.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul-Latif AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-1414. DOI: 10.1111/all.13397
- Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al; Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-432. DOI: 10.1111/all.14037
- Salgado-Gama J, Barrera-Perigault P, Becerril-Ángeles M. Urticaria crónica: características clínicas de un grupo de pacientes de Veracruz, México. *Rev Alerg Mex*. 2005;52(5):200-205.
- Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos MA, Ortega-Martell JA, Beirana-Palencia AM, Rojo-Gutiérrez MI, Morales-Sánchez MA, et al.

- Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de la urticaria. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(Supl 2):S117-S193. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/49/66>
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69(7):868-887. DOI: 10.1111/all.12313
 6. Máspero J, Cabrera H, Arduoso L, de Gennaro M, Fernández-Bussy R, Galimany J, et al. Guía argentina de urticaria y angioedema. *Medicina (B Aires).* 2014;74(Supl 1):1-53. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802014000600001&lng=en&tlng=en
 7. Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Silva-dos Reis VM. Chronic urticaria in adults: State-of-the-art in the new millennium. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):74-89. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20153509
 8. Kasperska-Zajac A. Acute-phase response in chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(6):665-672. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04366.x
 9. Magen E, Waitman DA, Dickstein Y, Davidovich D, Kahan NR. Clinical-laboratory characteristics of ANA-positive chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(2):138-144. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3829
 10. Fernández-Romero DS, Malbran A. Urticaria crónica con alteraciones de la función tiroidea y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea. *Medicina (B Aires).* 2005;65(3):231-234. Disponible en: <http://www.medicinabuenaosaires.com/revistas/vol65-05/3/URTICARIA%20CRONICA%20CON%20ALTERACIONES%20DE%20LA%20FUNCION%20TIROIDEA%20Y%20ANTICUERPOS.PDF>
 11. Hernández-Ochoa C, Gómez-Gómez C, Rodríguez-Rodríguez I, et al. Prevalencia de urticaria crónica y patologías asociadas en el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León. *Medicina Universitaria* 2013;12(60):114-117. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-articulo-prevalencia-urticaria-cronica-patologias-asociadas-X1665579613496113>
 12. Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp M-M, Gabriel S. Effect of chronic urticaria on US patients: Analysis of the National Health and Wellness Survey. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2015;115(4):306-311. DOI: 10.1016/j.anai.2015.06.030
 13. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo S, Cardona R. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: associated risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):464-470. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.09.029
 14. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Dietary habits in patients with chronic spontaneous urticaria: evaluation of food as trigger of symptoms exacerbation. *Dermatol Res Pract.* 2018;2018:6703052. DOI: 10.1155/2018/6703052
 15. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Prevalence of drugs as triggers of exacerbations in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(2):112-117. DOI: 10.18176/jiaci.0287
 16. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, et al. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol.* 2007;34(5):294-301. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2007.00276.x
 17. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1772-178. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.050
 18. Viswanathan RK, Biagtan MJ, Mathur SK. The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2012;108(5):337-341. DOI: 10.1016/j.anai.2012.02.018
 19. Do Hun Kim, Nam Hee Sung, Ai Young Lee. Effect of levothyroxine treatment on clinical symptoms in hypothyroid patients with chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Ann Dermatol.* 2016;28(2):199-204. DOI: 10.5021/ad.2016.28.2.199
 20. Chaykivska Z, Antoszczyk G, Czarnobilska E. The elevated level of anti-thyroid antibodies aTPO in chronic spontaneous urticaria. *Przegl Lek.* 2015;72 (12):736-738.
 21. Sánchez-Borges M, Tassinari S, Flores A. Características epidemiológicas en pacientes con urticaria crónica espontánea resistente al tratamiento con antihistamínicos. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(4):279-286. DOI: 10.29262/ram.v62i4.130

ORCID

Bianca Coronado, 0000-0001-6794-0337; Itzel Vianey Ochoa-García, 0000-0002-5977-3230; Carlos Torres-Lozano, 0000-0002-1770-531X; Antonio Quintero-Ramos, 0000-0001-5963-9712; Margarita Ortega-Cisneros, 0000-0002-4285-6769

Prevalence of allergic rhinitis and associated factors in Mexican students. A multicenter study

Prevalencia de rinitis alérgica y factores asociados en estudiantes mexicanos. Un estudio multicéntrico

Eleazar Mancilla-Hernández,¹ Raúl Barnica,² Evaristo González-Solórzano,³ José Alfredo Peregrina,⁴ Yahvé Zecua-Nájera,⁵ Gerardo Alberto Soberanes-Rivas,⁶ Jaime Omar Jiménez-Sandoval⁷

Abstract

Objective: To determine the prevalence of allergic rhinitis and its associated factors in students from several Mexican states.

Methods: A cross-sectional study was conducted in order to identify the factors that are associated with the prevalence of allergic rhinitis. The "Allergic Rhinitis Diagnostic Questionnaire for Epidemiological Studies" was used, together with another questionnaire, to identify risk factors in allergic rhinitis.

Results: 11381 students of 12-24 years of age were included; the prevalence of allergic rhinitis was of 18 % (CI 95 % = 11.4-24.6), with predominance in females (60%). The factors associated with allergic rhinitis were: heredity, (OR = 2-4, p < 0.0001), respiratory infections, (OR = 2-4.6, p < 0.0001); areas with humidity at home (OR= 1.5 - 1.9, p < 0.0001), and being female (OR = 1.7 - 2.4, p < 0.002). The use of tobacco, the educational level and vehicular traffic, as well as carpeting and the use of scented disinfectants, showed no association.

Conclusions: The factors associated with allergic rhinitis in students were; heredity, respiratory infections, humidity in house walls, and being female.

Key words: Allergic rhinitis; Prevalence; Questionnaires; Risk factors

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de rinitis alérgica y sus factores asociados en estudiantes de varios estados de la República Mexicana.

Métodos: Se realizó un estudio transversal para identificar los factores asociados con la prevalencia de rinitis alérgica. Se utilizó el Cuestionario Diagnóstico de Rinitis Alérgica para Estudios Epidemiológicos y un cuestionario para identificar los factores de riesgo en rinitis alérgica.

Resultados: Se incluyeron 11381 estudiantes de 12 a 24 años; la prevalencia de rinitis alérgica fue 18 % (IC 95 % = 11.4-24.6), con un predominio del sexo femenino (60 %). Los factores asociados con rinitis alérgica fueron herencia (RM = 2-4, p < 0.0001), infecciones respiratorias (RM = 2-4.6, p < 0.0001), zonas de humedad en casa (RM = 1.5-1.9, p < 0.0001), ser mujer (RM = 1.7-2.4, p < 0.002). El tabaquismo, el nivel educativo, el tráfico vehicular, la alfombra y el uso de desinfectantes aromatizados no mostraron asociación.

Conclusiones: Los factores asociados con rinitis alérgica en estudiantes fueron la herencia, las infecciones respiratorias, la humedad en paredes de la casa y el sexo femenino.

Palabras clave: Rinitis alérgica; Prevalencia; Factores de riesgo; Cuestionarios

¹Centro de Investigación en el Área de la Salud A. C. Puebla, México

²Practica privada, Sonora, México

³Practica privada, Morelos, México

⁴Practica privada, Quintana Roo, México

⁵Practica privada, Tlaxcala, México

⁶Practica privada, Hidalgo, México

⁷Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional de Orizaba, Veracruz, México

Correspondencia: Eleazar Mancilla Hernández.
manele05@yahoo.com.mx

Recibido: 2020-07-01

Aceptado: 2021-07-22

DOI: 10.29262/ram.v658i2.786

Introducción

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal, es mediada por una respuesta de hipersensibilidad tipo I dirigida contra los alérgenos inhalados, donde existe un importante componente genético.¹ Los síntomas cardinales incluyen rinorrea, obstrucción y bloqueo nasal, prurito nasal, estornudos repetitivos.² La rinitis alérgica se clasifica en estacional (intermitente), o perenne (crónica) aproximadamente 20 % de los casos son estacionales, 40 % perennes y 40 % con características de ambos.³ Las guías de rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) han clasificado la rinitis alérgica en “intermitente”, y “persistente” según la frecuencia de los síntomas.⁴ La respuesta inicial ocurre dentro de algunos minutos posteriores a la exposición a los alérgenos, lo que produce la degranulación de las células cebadas del paciente.⁵ Los linfocitos Th2 liberan citocinas como interleucina IL-4, IL-9, IL-13, que promueven la formación de IgE y la IL-5 que atrae a los eosinófilos, estas alteraciones expresan el proceso inflamatorio en la rinitis alérgica.⁶ Las alarminas, los neuropéptidos y los mediadores lipídicos son estimuladores de la función de ILC2 (células linfoides innatas 2), las cuales contribuyen al ambiente inflamatorio alérgico incrementando IL-4, IL-13, IL-9 e IL-5.⁷

En Europa, la prevalencia de rinitis alérgica en la población abierta va desde 10 a 40 %; enfermedad que produce reducción en la calidad de vida y en el trabajo. Por otra parte, la IgE media la inflamación sintomática con una prevalencia de 10 a 20 % en el mundo.⁸

En el estudio de asma y alergia en niños ISAAC (Internacional Estudio para Asma y Alergia en Niños) reporta un incremento de la rinitis alérgica, la prevalencia acumulada en adolescentes de 13-14 años es de 21 %, en el caso de la rinitis no alérgica y no infecciosa con una etiología variable, su prevalencia es de 5 a 10 % a nivel mundial.^{9,10}

La rinitis alérgica alcanza su pico en la segunda a cuarta década de la vida y gradualmente declina.¹¹ Los cuadros clínicos de severa rinitis alérgica están asociados con deterioro en la calidad de vida, con el sueño y trabajo de los pacientes.⁶ Por su parte, de 10 a 40 % de los pacientes con rinitis alérgica, padecen concurrentemente asma.¹² En México con el Cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos se han encontrado prevalencias de 15 % en Puebla, Puebla; 17 % en Tulancingo, Hidalgo; 8 % en Tlaxcala, Tlaxcala; y 11.9 % en Cuernavaca, Morelos.^{13,14,15}

Se han considerado factores que se asocian con el desarrollo de rinitis alérgica, como el tipo de nacimiento, la herencia de enfermedades alérgicas, se ha reportado un RM (razón de momios) de 2.17 y 2.20 de riesgo en rinitis alérgica con el antecedente de alergia en la madre y en el padre respectivamente,^{16,17,18} a mayor grado de escolaridad del padre y la madre, se encontró incremento en la presencia de congestión nasal,¹⁹ la exposición al humo del tabaco, hábitos de

consumo, adopción de mascotas, logros de educación e historia familiar de alergia, son factores de riesgo.^{20,21} En general, atopia, urbanización, altos niveles de IgE séricos, temprana iniciación de alimentos complementarios en la alimentación, exposición a tabaco, y una mayor proporción de exposición a alérgenos en casa, son principales factores de incidencia en rinitis alérgica.^{22,23} Se ha encontrado un bajo riesgo de tener rinitis alérgica en personas que vivieron durante su primer año de vida en granjas.¹¹

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de rinitis alérgica y sus factores de riesgo en estudiantes en varios estados de la República Mexicana.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio transversal analítico para identificar los factores de riesgo, durante los meses de octubre de 2019 a junio de 2020. Se aplicaron 12 000 encuestas.

Nuestra población de estudio fueron estudiantes de educación media y superior, de las siguientes ciudades: Puebla, Puebla; Tlaxcala, Tlaxcala; Pachuca y Tulancingo, Hidalgo; Cuernavaca, Morelos; Orizaba, Veracruz; Cancún, Quintana Roo y Ciudad Obregón, Sonora; para obtener los datos, se utilizó el *Cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos*¹³ y un cuestionario para identificar los factores de riesgo en rinitis alérgica (*ad hoc*). Previa autorización de las autoridades de las Instituciones, de los padres de familia y alumnos, se procedió a la aplicación de las encuestas. El cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos establece el diagnóstico, y descarta la enfermedad, sus resultados de rinitis alérgica y no rinitis alérgica se relacionaron mediante un programa digital con el Cuestionario de Factores de Riesgo en Rinitis Alérgica (Cuadro 1).

Se calculó el tamaño de muestra para estudios epidemiológicos con una prevalencia de 20 % (0.2), una precisión del 99 % (0.99), un margen de error de 1 % (0.01), lo que arrojó un mínimo de 10 300 participantes.

Para el análisis estadístico se obtuvieron promedios, desviación estándar, IC 95 % (intervalo de confianza de 95 %), porcentajes, coeficiente de variación. Análisis bivariado de rinitis alérgica con cada factor de riesgo, con pruebas cruzadas (razón de momios, RM) y χ^2 , para el modelo multivariado se utilizó regresión logística binaria. Pruebas t para grupos independientes o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas no paramétricas entre dos grupos. Se utilizó el programa Statistical Package, for the Social Sciences versión 23.

Consideraciones éticas: Este trabajo no tuvo aplicación de maniobra farmacológica o alguna otra medida que representara riesgo para los participantes, es un estudio analítico observacional y en todos los casos se contó con la autorización de las autoridades de los centros educativos para la aplicación de los cuestionarios, así como de los participantes y padres de familia.

Cuadro 1. Cuestionario *ad hoc* para identificación de factores de riesgo de rinitis alérgica

Antecedentes familiares de alergia			
1) No hay	2) Sí hay, algún tío o primo	3) Alguno de los abuelos	4) Hay en el padre, madre o ambos
Número de personas que viven en casa:			
1) 5 o más	2) Cuatro personas	3) 3 personas	4) Dos personas
Humedad en las paredes o techos de casa			
1) No hay	2) Hay en un solo cuarto	3) 2 cuartos	4) Tres o más cuartos
Alguien fuma en casa:			
1) Nadie fuma	2) Ocasionalmente se fuma	3) Se fuma dos a tres veces a la semana	4) Se fuma cuatro o más veces a la semana
Perro o gato en casa			
1) No hay	2) Solo hay perro	3) Solo hay gato	4) Hay gato y perro
Nivel educativo de los padres (uno o ambos padres)			
1) Sin estudios	2) Estudios de primaria	3) Secundaria o preparatoria	4) Estudios universitarios 1 o los dos padres
Los hijos estudian o estudiaron en:			
1) No estudian	2) Escuelas de gobierno	3) Escuelas de gobierno y particulares	4) Escuelas particulares
Lugar de vivienda			
1) Zona rural, (campo o ejido)	2) Zona semiurbana (pueblo)	3) Ciudad chica (menos de 100 000 habitantes)	4) Ciudad grande (más de 100 000 habitantes)
Tráfico de vehículos por su vivienda			
1) No hay	2) Poco tráfico	3) Regular o moderado	4) Mucho tráfico vehicular
Síntomas de vías respiratorias (síntomas catarrales con fiebre o sin fiebre, pero con contagio)			
1) No hay	2) Una a tres veces al año	3) Cuatro a seis veces al año	4) Una a dos veces al mes
Alfombra en casa			
1) No hay	2) Solo hay un cuarto	3) Dos cuartos	4) 3 o más cuartos
En la casa se utilizan desinfectantes como cloro sarricida u aromáticos en casa			
1) No se utilizan	2) Dos a tres veces al mes	3) Una vez cada semana	4) 3-4 veces a la semana

Resultados

Se obtuvieron 11 381 cuestionarios útiles, con tasa de participación del 94.8 %, el intervalo de edad fue 12 a 24 años. La prevalencia global de rinitis alérgica fue de 18 % (IC 95 % = 11.4-24.6); con un predominio del sexo femenino 60 %, (IC 95 % = 57-62) en relación con el sexo masculino 40 %, (IC 95 % = 38-42).

En la ciudad de Puebla, la prevalencia de rinitis alérgica fue de 15.5 %. En Tlaxcala fue de 12 %; en Pachuca y Tulancingo, Hidalgo, fue de 16 %; en Cuernavaca, Morelos del 24 %; en Orizaba, Veracruz, fue del 25 %; en Cancún de 26 %, y en Ciudad Obregón de 21 %. (Cuadro 2).

El Cuadro 3 muestra la comparación entre las dos poblaciones, con rinitis alérgica y sin rinitis alérgica, en cuanto a la edad y sexo, considerando, además, que fueron comparables en sus grados académicos.

Los casos de rinitis alérgica con edades de 12 a 17 años son referidos en el Cuadro 4. En la ciudad de Puebla se muestran como factores de riesgo a la herencia familiar de alergia (HFA), la humedad de paredes o techos en el domicilio, el tabaquismo intradomiciliario y a las infecciones recurrentes de vías respiratorias superiores, lo que tuvieron mayor RM fueron la historia familiar de alergia y las IRVRS. En la ciudad de Tlaxcala, resultaron con RM > 1 y significativos,

Cuadro 2. Prevalencia de rinitis alérgica por grupos de edad

	12-17 años		18-24 años	
	%	IC 95 %	%	IC 95 %
Puebla	15.5	10.5-20.4	15	10-20
Tlaxcala	12	7-17	17	8-25
Pachuca y Tulancingo, Hidalgo	16	10-21	16	10-21
Cuernavaca, Morelos	24	19-28	24	14-34
Orizaba, Veracruz	—	—	25	24-26
Cancun, Quintana Roo	26	17-34	30	14-40
Ciudad Obregón, Sonora	—	—	21	14-27

IC 95 % = intervalo de confianza 95 %.

la herencia, la humedad, el tráfico vehicular en su lugar de residencia, las IRVRS y el sexo. En las ciudades de Pachuca y Tulancingo, Hidalgo, con $RM > 1$ y significativos fueron herencia de enfermedad alérgica, IRVRS y al sexo, el RM mayor correspondió a IRVRS y a HFA. En Cuernavaca, Morelos, con $RM > 1$ y significación estadística, los factores de riesgo fueron los HFA, la humedad de las paredes de casa, las IRVRS, los desinfectantes aromáticos utilizados en el domicilio y el sexo. Los de mayor RM fueron las IRVRS y la HFA. En la ciudad de Cancún, Quintana Roo, la HFA, la Humedad y las IRVRS presentaron $RM > 1$ y con significación estadística.

En el Cuadro 5 se presentan los resultados de los factores de riesgo en Educación superior, en la ciudad de Puebla se detectaron como factores asociados con la HFA, a la Humedad de las paredes de la casa y a los IRVRS, siendo los mayores RM para HFA e IRVRS. En la ciudad de Tlaxcala, HFA, nivel educativo de los hijos, IRVRS y el sexo fueron factores de riesgo, siendo HFA y las IRVRS los de mayor RM significativo. En Orizaba, Veracruz, los HFA, la humedad, las IRVRS y el sexo, obtuvieron $RM > 1$, resultando HFA y IRVRS con RM mayores de 3. En Cancún, Q.R. (Quintana Roo), fueron factores de riesgo los HFA, la humedad y el tabaquismo en el hogar. En Ciudad Obregón, Sonora, la HFA, las IRVRS y el sexo fueron factores de riesgo, siendo las IRVRS el mayor factor de riesgo con un $RM > 5$. La convivencia con perro o gato mostró tendencia a ser un factor protector, con $RM < 1$, pero no alcanzó significación estadística.

Discusión

Nuestro estudio muestra que la prevalencia de rinitis alérgica en estudiantes mexicanos es de 18 %; cantidad que se ubica dentro de la mostrada a nivel mundial (10 a 30 %).⁷ Con el mismo instrumento validado de medición para diagnóstico

de rinitis alérgica en estudios epidemiológicos, comparamos los resultados obtenidos en las mismas ciudades en 2014. En Puebla, la prevalencia actual de rinitis alérgica fue de 15.5 %, se incrementó en 0.5 % con respecto a la obtenida en el periodo 2014-2015, la cual fue de 15 %; en Tlaxcala obtuvimos 12 %, cantidad superior a 8 % reportado hace seis años; en Tulancingo y Pachuca encontramos 16 %, el cual fue el mismo valor que el observado previamente; y en Cancún, Quintana Roo, la prevalencia actual fue de 26 %, superior a la reportada en el 2014, que fue de 22 %;¹⁴ en Cuernavaca, Morelos, la prevalencia fue de 24 %, la cual resultó muy superior a 12 % de 2014, en la misma ciudad.¹⁵ Con excepción de Tlaxcala, Cuernavaca y Cancún, los resultados de prevalencia tuvieron poca diferencia o resultaron ser casi similares. Los incrementos en la prevalencia de rinitis alérgica pueden estar relacionados con el crecimiento poblacional y mayor contaminación ambiental, sin embargo es factible que los incrementos de mayor magnitud encontrados con respecto a la encuesta de hace cinco a seis años en los mismos lugares, se puede deber a la presencia de una mayor frecuencia de HFA, de humedades en casa e IRVRS que además de incrementar la presencia de la rinitis alérgica, consideramos que todos aquellos casos de rinitis alérgica leve que pudieron pasar inadvertidos, con el incremento de los síntomas por estos factores de riesgo presentes, se incrementa la población detectada con este padecimiento.

En todos los estados, se observó que la rinitis alérgica fue más prevalente en el sexo femenino.

En educación superior (universidades), la prevalencia se mantuvo en Puebla en 15 %, aunque en Tlaxcala se incrementó a un 17 % en este grupo de edad, en Cuernavaca, Morelos se mantuvo en 24 % coincidente con los resultados de educación media, los resultados de prevalencia de rinitis alérgica más altos correspondieron a Orizaba, Veracruz, y Cancún, Quintana Roo, con 25 y 30 %, respectivamente, ambos son zonas más cálidas. Ciudad Obregón, Sonora, mostró niveles de prevalencia del 21 %, resultado un poco inferior al reportado en un estudio realizado en cuatro ciudades ubicadas también en el norte de la República Mexicana en donde obtuvieron 24 % de prevalencia.²⁴ En el grupo de educación superior, encontramos un intervalo de prevalencia entre 15 y 30 %, resultado que se encuentra dentro del rango de 10 a 40 % reportado en otros estudios, para este grupo de edad y dentro del intervalo de 10 a 30 % de prevalencia de rinitis alérgica para adultos en Estados Unidos.^{25,26}

En la prevalencia de la rinitis alérgica realizada en las diferentes ciudades de nuestro estudio, el sexo femenino fue el predominante. En publicaciones previas se reporta al sexo femenino más frecuente en la adolescencia y en población adulta se refiere como heterogéneo.²⁷

En los factores de riesgo nuestros resultados mostraron que las poblaciones de rinitis alérgica y sin rinitis alérgica fueron comparables, encontrándose en todos los promedios

Cuadro 3. Comparación de edad y sexo entre pacientes con y sin rinitis alérgica

Variable	Núm.	Rinitis alérgica				Sin rinitis alérgica				p
		Casos	Prom. ± DE	IC 95 %	CV	Casos	Prom. ± DE	IC 95 %	CV	
Puebla, Puebla										
Edad	2815	378	17.4 ± 3	16-18	17	2437	17.6 ± 3	16-17	18	P > 0.05
Sexo		Masc. 53 %		Fem. 47 %		Masc. 62 %		Fem. 38 %		p < 0.05
Tlaxcala, Tlaxcala										
Edad	3077	446	16.3 ± 2.7	15-17	17	2631	15.6 ± 3	14-17	17	p > 0.05
Sexo		Masc. 40 %		Fem. 60 %		Masc. 56 %		Fem. 44 %		p > 0.05
Pachuca y Tulancingo, Hidalgo										
Edad	1203	168	14.95 ± 2.8	10-20	18	1035	14.2 ± 3.3	12-16	23	p > 0.05
Sexo		Masc. 39 %		Fem. 61 %		Masc. 49 %		Fem. 51 %		p > 0.05
Cuernavaca, Morelos.										
Edad	1270	303	15.9 ± 0.97	12-20	6	967	15.9 ± 0.98	13-18	6.1	p > 0.05
Sexo		Masc. 37 %		Fem. 67 %		Masc. 54 %		Fem. 46 %		p < 0.05
Orizaba, Veracruz										
Edad	1306	329	20.95 ± 1.85	16-26	8.8	977	20.7 ± 1.79	18-24	8	p > 0.05
Sexo		Masc. 31 %		Fem. 69 %		Masc. 44 %		Fem. 56 %		p > 0.05
Cancún, Quintana Roo										
Edad	868	253	17.1 ± 3.6	11-22	21	615	18.9 ± 1.3	16-22	7	p > 0.05
Sexo		Masc. 39 %		Fem. 61 %		Masc. 47.4 %		Fem. 52.6 %		p > 0.05
Ciudad Obregón, Sonora										
Edad	810	168	18.8 ± 1.2	16-21	6.5	642	18.9 ± 1.3	16-22	7	p > 0.05
Sexo		Masc. 39 %		Fem. 61 %		Masc. 56.5		Fem. 43.5 %		p < 0.05

DE = desviación estándar; IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %, CV = coeficiente de variación, < 25 indica dispersión homogénea >25 es heterogénea.

de edad de las diferentes ciudades, que no hay diferencia significativa $p > 0.05$. En el sexo, de las 7 ciudades encuestadas, en la mayoría de ellas no hubo diferencias significativas entre la población con rinitis alérgica con respecto a la no alérgica, los niveles de escolaridad fueron los mismos para ambas poblaciones, su CV (coeficiente de variación) en todos los casos se demostró homogeneidad en la dispersión de ambos grupos, lo cual contribuye a la comparabilidad entre grupos. En la HFA fueron los que se encontraron en todos los grupos de edad, el RM significativo en la mayoría de los grupos fluctuó entre 2 y 3 el RM, y en Puebla y Orizaba, Veracruz, alcanzó $RM > 4$, y en Pachuca y Tulancingo $RM > 7$, estos resultados concuerdan con otros autores en los que se identificaron como factores de riesgo.^{28,29} Las IRVRS se encontraron como factor de riesgo en casi todos los casos, excepto en Cancún, Quintana Roo, la mayoría de sus valores se ubicaron entre 2 y 3 de RM, pero hubo valores de $RM > 4$ y 5, Tanaka y Momers coinciden en sus resultados en consi-

derar a las infecciones de vías respiratorias como factor de riesgo en rinitis alérgica,^{28,29,30} estos dos factores de riesgo son los más consistentes. Las infecciones han sido siempre asociadas con la etiopatogénesis de las enfermedades alérgicas, han sido consideradas como un factor que contribuye a la exacerbación de los síntomas respiratorios.³¹ La humedad en paredes o techos de casa, fue factor de riesgo con significación estadística en casi todas las ciudades correspondientes a los alumnos de secundaria y preparatoria y en 50 % de las ciudades de alumnos de educación superior, el $RM > 1.5-2$. El sexo femenino se encontró como factor de riesgo en el 50 % de las ciudades de los alumnos de secundaria, preparatoria y de educación superior, su RM fluctuó entre 1.4 y 2.4. El tráfico de vehículos en el lugar de residencia, solo se encontró como factor de riesgo en una ciudad, lo mismo ocurrió con nivel de educación de los hijos y desinfectantes aromáticos utilizados en casa. El tabaquismo fue $RM > 1$, solo se encontró en dos ciudades, una en alumnos de secundaria,

Cuadro 4. Variables en el modelo de regresión logística y análisis bivariado de factores de riesgo estudiantes de secundaria y preparatoria

Factor de riesgo	Análisis bivariado				Análisis multivariado	
	RM	χ^2	Coefficiente B	Sig.	RM	IC 95 %
Puebla, Puebla						
Sexo	1.9	0.0001	0.687	0.0001	1.98	1.4-2.7
HFA	3.13	0.0001	0.980	0.0001	2.66	1.9-3.7
Núm. personas en casa	1.12	0.465	0.115	0.487	1.90	0.8-1.5
Humedad en casa	2.15	0.0001	0.646	0.0001	1.90	1.3-2.6
Alfombra en casa	1.09	0.641	0.016	0.935	1.01	0.68-1.5
Desinfectantes casa	1.26	0.462	0.109	0.765	1.11	0.54-2.27
Tabaco en casa	1.83	0.004	0.525	0.024	1.69	1.07-2.6
Perro/gato casa	0.98	0.929	-0.101	0.615	0.90	0.69-1.3
Nivel educativo						
Padres	0.88	0.625	0.258	0.363	0.77	0.44-1.3
Hijos	1.29	0.115	0.295	0.099	1.34	0.94-1.9
Lugar vivienda	1.91	0.085	0.422	0.311	1.52	0.67-3.4
Tráfico vehicular	1.41	0.032	0.138	0.427	1.14	0.81-1.6
IRVRS	3.07	0.0001	1.064	0.0001	2.89	1.9-4.4
Tlaxcala, Tlaxcala						
Sexo	2.155	0.0001	0.619	0.002	1.857	1.26-2.72
HFA	2.792	0.0001	0.787	0.0001	2.198	1.52-3.17
Núm. personas en casa	1.330	0.102	0.247	0.180	1.281	0.89-1.83
Humedad casa	2.345	0.0001	0.680	0.0001	1.974	1.37-2.83
Alfombra en casa	0.992	0.851	-0.099	0.654	0.906	0.58-1.39
Desinfectantes casa	1.159	0.598	-0.043	0.884	0.958	0.53-1.70
Tabaco en casa	1.714	0.028	0.288	0.283	1.334	0.78-1.25
Perro/gato casa	1.010	0.002	0.038	0.877	0.963	0.59-1.55
Nivel educativo						
Padres	0.8870	0.572	-0.214	0.352	0.807	0.51-1.26
Hijos	0.887	0.572	0.162	0.427	1.176	0.78-1.75
Lugar vivienda	1.127	0.645	0.055	0.844	1.056	0.61-1.82
Tráfico vehicular	1.741	0.009	0.506	0.026	1.659	1.06-2.59
IRVRS	3.313	0.0001	0.820	0.001	2.271	1.40-3.67
Pachuca y Tulancingo, Hidalgo						
Sexo	1.601	0.007	0.460	0.013	1.584	1.10-2.27
HFA	3.578	0.0001	1.175	0.0001	3.237	2.26-4.61
Núm. personas en casa	1.082	0.643	0.039	0.832	1.040	0.72-1.48
Humedad casa	1.594	0.010	0.344	0.083	1.410	0.95-2.08
Alfombra en casa	1.194	0.364	0.226	0.277	1.254	0.83-1.88

Continúa en la siguiente página...

...Viene de la página anterior

Desinfectantes en casa	1.632	0.134	0.450	0.201	1.569	0.78-3.12
Tabaco en casa	1.080	0.782	-0.145	0.631	0.865	0.47-1.56
Perro/gato casa	1.345	0.164	0.367	0.107	1.444	0.92-2.25
Nivel educativo						
Padres	1.373	0.232	0.045	0.874	1.046	0.60-1.82
Hijos	1.603	0.006	0.299	0.104	1.349	0.94-1.93
Lugar vivienda	1.039	0.879	0.015	0.956	1.015	0.59-1.72
Tráfico vehicular	1.252	0.252	0.118	0.586	1.125	0.73-1.72
IRVRS	4.032	0.0001	1.1263	0.0001	3.537	2.12-5.87
Cuernavaca, Morelos						
Sexo	2.143	0.0001	0.668	0.0001	1.951	1.45-2.61
HFA	2.514	0.0001	0.798	0.0001	2.222	1.66-2.95
Núm. personas en casa	0.973	0.842	0.088	0.546	1.092	0.82-1.45
Humedad casa	1.857	0.0001	0.483	0.001	1.621	1.21-2.16
Tabaco en casa	0.852	0.658	-0.185	0.626	0.831	0.39-1.75
Perro/gato casa	1.121	0.519	-0.032	0.864	0.968	0.67-1.40
Nivel educativo						
Padres	0.906	0.579	-0.175	0.361	0.839	0.57-1.22
Hijos	0.895	0.416	-0.008	0.959	0.992	0.74-1.31
Lugar vivienda	1.006	0.965	0.079	0.594	1.083	0.80-1.44
Tráfico vehicular	0.973	0.868	-0.076	0.661	0.927	0.65-1.30
IRVRS	3.292	0.0001	1.049	0.0001	2.856	1.94-4.18
Cancún, Quintana Roo						
Sexo	0.946	0.719	-173	0.302	0.841	0.60-1.16
HFA	3.641	0.0001	1.241	0.000	3.460	2.44-4.88
Núm. personas en casa	0.967	0.843	-0.135	0.462	0.874	0.60-1.25
Humedad casa	2.059	0.0001	0.695	0.0001	2.004	1.42-2.82
Tabaco en casa	1.464	0.021	0.219	0.226	1.244	0.87-1.77
Perro/gato casa	1.373	0.054	0.198	0.266	1.219	0.86-1.72
Nivel educativo						
Padres	1.836	0.019	0.459	0.107	1.582	0.90-2.76
Hijos	1.179	0.293	0.129	0.453	1.137	0.81-1.59
Lugar vivienda	1.116	0.751	0.067	0.860	1.070	0.50-2.25
Tráfico vehicular	1.022	0.889	-0.070	0.678	0.933	0.67-1.29
IRVRS	2.283	0.0001	0.576	0.005	1.788	1.18-2.66

HFA = historia familiar de alergia; IRVRS = infecciones recurrentes de vías respiratorias superiores; Sig. = significación; RM = razón de momios; IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %.

Cuadro 5. Variables en el modelo de regresión logística y análisis bivariado de factores de riesgo en educación superior						
Factor de riesgo	Análisis bivariado				Análisis multivariado	
	RM	χ^2	Coefficiente B	SIG.	RM	IC 95 %
Puebla, Puebla						
Sexo	1.63	0.002	0.308	0.077	1.361	0.96-1.91
HFA	4.470	0.0001	1.381	0.0001	3.978	2.84-5.55
Núm. personas en casa	1.174	0.316	0.065	0.706	1.067	0.76-1.49
Humedad casa	1.869	0.0001	0.422	0.011	1.525	1.10-2.11
Alfombra en casa	1.581	0.009	0.248	0.193	1.282	0.88-1.86
Desinfectantes casa	1.190	0.531	-0.166	0.584	0.847	0.46-1.53
Tabaco en casa	1.535	0.175	0.296	0.404	1.344	0.67-2.69
Perro/gato casa	1.073	0.681	-0.126	0.496	0.882	0.61-1.26
Nivel educativo						
Padres	1.064	0.760	-0.043	0.849	0.948	0.61-1.49
Hijos	1.139	0.470	0.061	0.760	1.063	0.71-1.57
Lugar vivienda	1.066	0.690	0.085	0.656	1.089	0.74-1.58
Tráfico vehicular	0.913	0.554	-0.336	0.067	0.715	0.49-1.02
IRVRS	4.043	0.0001	1.113	0.0001	3.044	2.0-4.62
Tlaxcala, Tlaxcala						
Sexo	2.153	0.003	0.779	0.006	2.179	1.24-3.8
HFA	1.789	0.029	0.399	0.175	1.490	0.83-2.6
Núm. personas en casa	1.140	0.617	0.138	0.628	1.148	0.65-2.0
Humedad casa	1.506	0.129	0.384	0.194	1.468	0.82-2.6
Tabaco en casa	0.671	0.156	-0.689	0.027	0.502	0.27-0.92
Perro/gato casa	0.819	0.533	-0.167	0.629	0.847	0.43-1.6
Nivel educativo						
Padres	0.692	0.355	-0.614	0.157	0.541	0.23-1.2
Hijos	1.833	0.043	0.715	0.031	2.044	1.06-3.9
Lugar vivienda	0.995	0.986	-0.404	0.240	0.668	0.34-1.3
Tráfico vehicular	1.716	0.048	0.316	0.081	1.737	0.93-3.2
IRVRS	4.053	0.0001	1.509	0.001	4.520	2.1-9.5
Orizaba, Veracruz						
Sexo	1.556	0.001	0.316	0.036	1.371	1.02-1.84
HFA	4.475	0.0001	1.405	0.0001	4.075	3.02-5.49
Núm. personas en casa	1.170	0.275	0.076	0.632	1.079	0.79-1.47
Humedad casa	1.714	0.0001	0.468	0.001	1.597	1.20-2.12
Alfombra en casa	1.232	0.259	0.121	0.552	1.129	0.75-1.68
Desinfectantes en casa	1.269	0.271	0.083	0.725	1.086	0.68-1.72
Tabaco en casa	0.593	0.338	-0.335	0.571	0.715	0.22-2.28
Perro/gato casa	1.015	0.918	-0.024	0.882	0.976	0.71-1.33

Continúa en la siguiente página...

...Viene de la página anterior

Nivel educativo						
Padres	1.492	0.036	-0.034	0.872	0.967	0.64-1.45
Hijos	1.170	0.242	0.115	0.435	1.122	0.84-1.50
Lugar vivienda	1.029	0.835	-0.151	0.342	0.859	0.62-1.17
Tráfico vehicular	1.143	0.309	-0.070	0.635	0.932	0.69-1.24
IRVRS	4.242	0.0001	1.269	0.0001	3.556	2.43-5.19
Cancún, Quintana Roo						
Sexo	0.661	0.208	-0.410	0.255	0.663	0.32-1.34
HFA	2.342	0.014	0.848	0.023	2.336	1.12-4.85
Núm. personas en casa	0.759	0.432	-0.354	0.378	0.702	0.31-1.54
Humedad casa	2.621	0.004	0.858	0.023	2.359	1.12-4.95
Tabaco en casa	2.029	0.037	0.268	0.498	1.307	0.60-2.83
Perro/gato casa	1.609	0.178	0.138	0.723	1.148	0.53-2.46
Nivel educativo						
De Padres	1.061	0.914	0.273	0.662	1.313	0.38-4.46
De Hijos	0.932	0.831	0.057	0.874	1.059	0.52-2.13
Lugar vivienda	0.853	0.749	-0.052	0.924	0.949	0.32-2.77
Tráfico vehicular	0.977	0.942	-0.135	0.707	0.874	0.43-1.76
IRVRS	1.783	0.144	0.391	0.373	1.478	0.62-3.49
Sonora						
Sexo	1.925	0.0001	0.623	0.001	1.825	1.28-2.70
HFA	2.690	0.0001	0.825	0.0001	2.283	1.54-3.36
Núm. personas en casa	0.804	0.219	-0.101	0.598	0.904	0.62-1.31
Humedad casa	1.653	0.007	0.309	0.128	1.362	0.91-2.02
Tabaco en casa	1.334	0.137	0.337	0.110	1.401	0.92-2.11
Perro/gato casa	0.115	0.567	0.088	0.666	1.903	0.73-1.63
Nivel educativo						
De Padres	0.852	0.584	-0.268	0.396	0.765	0.41-1.41
De Hijos	0.966	0.858	-0.053	0.801	0.948	0.62-1.43
Lugar vivienda	0.970	0.875	-0.77	0.719	0.926	0.60-1.40
Tráfico vehicular	0.964	0.835	-0.073	0.708	0.930	0.63-1.36
IRVRS	5.962	0.0001	1.666	0.0001	5.291	3.14-8.89

HFA = historia familiar de alergia; IRVRS = infecciones recurrentes de vías respiratorias superiores.

preparatoria y otra en educación superior, en la mayoría de los estudios no encontramos asociación con rinitis alérgica, lo cual es acorde con las publicaciones. Un estudio cruzado mostró que el tabaquismo estuvo inversamente asociado con la prevalencia de la rinitis alérgica con un RM ajustado de 0.5 con IC 95 % = 0.4-0.7. La mayoría de los estudios no encuentran asociación, entre la exposición pasiva al tabaco y

enfermedades alérgicas.²⁹ La alfombra en casa también mostró tendencia a ser factor de riesgo con RM > 1 sin alcanzar significación estadística. (en ningún caso). Algunos autores reportan el cubrepiso o alfombra como factor de riesgo para rinitis alérgica. En lo referente a la zona rural como lugar de residencia, es muy probable que la población escolar encuestada no haya tenido domicilios en esta zona.

Conclusiones

La prevalencia global de rinitis alérgica en estudiantes de 12 a 24 años fue de 18 %; con variaciones de acuerdo con el grupo etario, que fueron de 12 a 30 %; el sexo femenino

fue el factor asociado más relevante; seguido de la historia familiar de alergia y las infecciones respiratorias recurrentes, así como la presencia de zonas con humedad en las paredes de la casa.

Referencias

- Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child*. 2015;100:576-582.
- Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
- Pawankar R, Mori S, Ozu C, Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy*. 2011;1(3):157-167. DOI: 10.5415/apallergy.2011.1.3.157
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
- Min YG. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010;2(2):65-76. DOI: 10.4168/aaair.2010.2.2.65
- Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S103-S115. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.989
- Watrapp A, Rieserfeld S, Burkett P, Kuchroo V. Type 2 innate lymphoid cells in the induction and resolution of tissue inflammation. *Immunol Rev*. 2018;286(1):53-73. DOI: 10.1111/imr.12702
- Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, BaenaCagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1049-1062. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.053
- Bousquet J, Fokkens W, Burney P, Durham SR, Bachert C, Akdis CA, et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper. *Allergy*. 2008;63(7):842-853. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01715.x
- Scarupa MD, Kaliner MA. Nonallergic rhinitis, with a focus on vasomotor rhinitis: clinical importance, differential diagnosis, and effective treatment recommendations. *World Allergy Organ J*. 2009;2(3):20-25. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3181990aac
- Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, Agache I, Bachert C, Bewick M, et al. Impact of rhinitis on work productivity: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1274-1286. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.09.002
- Yáñez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(5):479-484. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62085-6
- Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos MA, Osorio-Escamilla RE. Validación de un cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos. *Rev Alerg Mex*. 2014;68(10):153-161. DOI: 10.29262/ram.v61i3.40
- Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos MA, Barnica-Alvarado RH, Soto-Candía D, Guerrero-Venegas R, Zecua-Nájera Y. Prevalencia de rinitis alérgica en poblaciones de varios estados de México. *Rev Alerg Mex*. 2015(3);196-201:196-201. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/107/208>
- Mancilla-Hernández E, González-Solórzano E, Medina-Ávalos A, Barnica-Alvarado R. Prevalencia de rinitis alérgica y de sus síntomas en la población escolar de Cuernavaca, Morelos, México. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(3):243-249. DOI:10.29262/ram.v64i3.221
- van Nieuwenhove, Penders J, Stobberingh E, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota and their influence in asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):946-955. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.07.027
- Biasucci G, Benaneti B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr*. 2008;138(9):1796s-1800S. DOI: 10.1093/jn/138.9.1796S
- Krzych-Falta, Furmaczyk K, Lisiecka-Bielanowicz M, Sybilski A, Tomaszewska A, Raciborski F, et al. The effect of selected risk factors including the mode of delivery on the development of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(3):267-273. DOI: 10.5114/ada.2018.76222
- Yang Y, Wang Y, Liang Lv, Sun Y, Li C, Fan Y, et al. The prevalence and associated lifestyle risk factors of self-reported allergic rhinitis in Kazakh population of Fukang City. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(39):e8032. DOI: 10.1097/MD.0000000000008032
- Chun-Wei L, De Hua-Chen DH, Tao-Zhong J, Zhi-Bi L, Hua P, Han-Gui L, et al. Epidemiological characterization and risk factors of allergic rhinitis in the general population in Guangzhou City in China. *PLoS One*. 2014;9(12):1-16. DOI: 10.1371/journal.pone.0114950
- Zlyab AH. Prevalence and risk factors asthma, rhinitis and eczema and their multimorbidity among young adults in Kuwait: across sectional study. *Biomed Res Int*. 2017;2017:21841-21893. DOI: 10.1155/2017/2184193
- Ellwood P, Asher MI, Björkstén B, Burr M, Pearce N, Robertson CF, et al. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) data. ISAAC phase one study group. *Eur Respir J*. 2001;17(3):436-443. DOI: 10.1183/09031936.01.17304360
- Leung R, Ho P, Lam CW, Lai CK. Sensitization to inhaled allergens as a risk factor for asthma and allergic diseases in Chinese population. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(5):594-599. DOI: 10.1016/S0091-6749(97)70018-6
- González-Díaz SN, del Río-Navarro BE, Pietropaolo-Cienfuegos DR, Escalante-Domínguez AJ, García-Almaraz RG, Mérida-Palacio V, et al. Factors associated with allergic rhinitis and adolescents

- from northern México: International Study of Asthma a Allergies in Childhood Phase IIIB. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(4):e53-e62. DOI: 10.2500/aap.2010.31.3346
25. Meltzer EO, Blaiss MS, Naclerio RM, Stoloff SW, Derebery MJ, Nelson HS, et al. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(Suppl 1):S113-S141. DOI: 10.2500/aap.2012.33.3603
26. Nyenhius S, Mathur SK. Rhinitis in older adults. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(2):171-177. DOI: 10.1007/s11882-013-0342-3.
27. Fröhlich M, Pinart M, Keller T, Reich A, Cabieses B, Hohmann C, et al. Is there a sex-shift in prevalence of allergic rhinitis and comorbid asthma from childhood to adulthood? A meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:44. DOI: 10.1186/s13601-017-0176-5
28. Bunyavanich S, Soto-Quiros ME, Avila L, Laskey D, Senter JM, Celedón JC. Risk factors for allergic rhinitis in Costa Rican children with asthma. *Allergy.* 2010;65(2):256-263. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02159.x
29. Tanaka K, Miyake Y, Kiyohara C. Environmental factors and allergic disorders. *Allergol Intern.* 2007;56(4):363-396. DOI: 10.2332/allergolint.R-07-143
30. Mommers M, Swaen GM, Weishoff-Houben M, Creemers H, Freund H, Dott W, et al. Childhood infections and risk of wheezing and allergic sensitisation at age 7-8 years. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:945-951. DOI: 10.1007/s10654-004-6016-7
31. Custovic A, Murray C, Simpson A. Allergy and infection: understanding their relationship. *Allergy.* 2005;60(Suppl 79):10-13. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00851.x

ORCID

Eleazar Mancilla-Hernández, 0000-0001-9870-8039; Raúl Barnica, 0000-0002-3667-1274; Evaristo González-Solórzano, 0000-0001-7090-5671; José Alfredo Peregrina, 0000-0002-5335-3112; Yahvé Zecua-Nájera, 0000-0003-3881-2162; Gerardo Alberto Soberanes-Rivas, 0000-0002-7247-2299; Jaime Omar Jiménez-Sandoval, 0000-0002-3410-5228

Cutaneous manifestations in patients with COVID-19 with significant attention to urticaria

Manifestaciones cutáneas en los pacientes con COVID-19 con especial atención en la urticaria

Mario Sánchez-Borges,¹ Sandra Nora González-Díaz,² José Antonio Ortega-Martell,³ María Isabel Rojo-Gutiérrez,⁴ Ignacio Javier Ansoategui-Zubeldia⁵

Abstract

Objectives: To describe the most frequent dermatological conditions observed in COVID-19 patients and to determine whether their presence could be used to establish an early diagnosis or to predict the progression of the infection.

Methods: There was a review in PubMed/MEDLINE and EMBASE of all the articles that had been published between January 1st and November 1st, 2020, with the search terms focused on “SARS-CoV-2”, “COVID-19” and “Skin diseases”.

Results: Eighty three studies met the inclusion criteria. Skin lesions have been reported in 0.2 % of the patients. The most frequently reported dermatoses were: maculopapular/ morbilliform rashes, urticaria and angioedema, chilblain-like acral pattern, and vesicular lesions. Among researchers, there are differences of opinion about a possible diagnostic or prognostic value of the skin diseases that are associated to the infection.

Conclusions: It is advisable to consider the diagnosis of SARS-CoV-2 infection in patients who call the doctor for skin lesions, urticaria, or angioedema, with or without other symptoms of the infection, especially if there is a previous history of recent exposure to other infected subjects.

Key words: Angioedema; COVID-19; SARS-Cov-2; Skin; Urticaria

Resumen

Objetivos: Describir las afecciones dermatológicas más frecuentes en los pacientes con la COVID-19 y precisar si su presencia puede ser utilizada para establecer un diagnóstico temprano o para predecir la evolución de la infección.

Métodos: Se realizó una revisión en PubMed/MEDLINE y EMBASE de todos los artículos publicados entre enero 1 y noviembre 1 de 2020, con los términos de la búsqueda centrados en “SARS-CoV-2”, “COVID-19” y “Enfermedades cutáneas”.

Resultados: Cumplieron los criterios de inclusión 83 estudios. Lesiones de la piel han sido reportadas en 0.2 % de los pacientes. Las erupciones maculopapulares/morbiliformes, la urticaria y el angioedema, el patrón acral parecido a sabañones y las lesiones vesiculares fueron las dermatosis más frecuentemente informadas. Existen diferencias de opinión entre los investigadores, acerca de un posible valor diagnóstico o pronóstico de las afecciones cutáneas asociadas con la infección.

Conclusiones: Es recomendable considerar el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes que consultan por presentar lesiones cutáneas, urticaria o angioedema con o sin otros síntomas de la infección y en especial si existe algún antecedente de exposición reciente a otros sujetos infectados.

Palabras clave: Angioedema; COVID-19; SARS-CoV-2; Piel; Urticaria

¹Clínica El Ávila, Caracas, Venezuela

²Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Hospital Universitario, Nuevo León, México

³Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca, Hidalgo

⁴Hospital Juárez, Servicio de Alergia, Ciudad de México, México

⁵Hospital Quironsalud Bizkaia, Departamento de Alergia e Inmunología, Bilbao, España

Correspondencia: Sandra Nora González-Díaz.
sgonzalezdiaz@yahoo.com

Recibido: 26-11-2020

Aceptado: 05-05-2021

DOI: 10.29262/ram.v658i2.841



Introducción

La actual pandemia producida por el coronavirus SARS-CoV-2 representa un enorme desafío tanto a la sociedad en su conjunto como al personal médico. Estamos ante la presencia de un nuevo virus que ingresa a las células a través de utilizar el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA-2), el cual se encuentra ubicado en diversos órganos y tejidos que incluyen las células epiteliales alveolares en el pulmón, los enterocitos del intestino delgado, y los sistemas vascular, neurológico, endocrino y cardíaco.¹ El receptor de la ECA-2 también está localizado en la piel, lo cual podría explicar las frecuentes manifestaciones dermatológicas observadas en pacientes con la COVID-19.²

A nivel mundial, hasta el 6 de noviembre de 2020 se habían registrado 49 088 415 casos de individuos infectados por SARS-CoV-2 y 1 240 618 muertes. En vista que las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 son múltiples, pueden presentarse como infección asintomática hasta episodios sistémicos graves y potencialmente letales que comprometen el tracto respiratorio y el sistema cardiovascular, y con la frecuente manifestación de síntomas de múltiples órganos y sistemas, incluyendo la piel, se postula la enfermedad inducida por este coronavirus como la gran simuladora de estos tiempos, lo cual puede conducir a interpretaciones diagnósticas erróneas y retardos en el diagnóstico y el tratamiento.³

Son las manifestaciones cutáneas, especialmente la urticaria, tan frecuentes en los pacientes con la COVID-19, el presente artículo analiza en primer lugar las condiciones clínicas que involucran la piel en esta enfermedad y luego se hace especial énfasis en la urticaria y el angioedema, con el objeto de llamar la atención de los médicos sobre una posible infección por SARS-CoV-2 en pacientes que acuden a la consulta por presentar síntomas cutáneos con o sin otros síntomas.

Métodos

Se realizó una revisión en Pubmed/Medline y EMBASE de todas las publicaciones que incluyeron los términos “SARS-CoV-2 y manifestaciones cutáneas”, “SARS-CoV-2 y

urticaria”, “COVID-19 y manifestaciones cutáneas”, y “COVID-19 y urticaria” publicadas entre el 1 de enero de 2020 y el 1 de noviembre de 2020. Se incluyeron artículos originales, reportes de casos, series de casos y revisiones. Por tratarse de un artículo de revisión que no incluyó datos individuales de pacientes, no se requirió consentimiento informado. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Clínica El Ávila de Caracas, Venezuela.

Resultados

Búsqueda bibliográfica

La investigación bibliográfica reveló 83 artículos bajo los términos antes mencionados, de los cuales nueve estaban enfocados específicamente en la urticaria, todos fueron publicados durante el año 2020.

Manifestaciones cutáneas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19

Las manifestaciones clínicas que involucran la piel en pacientes infectados por COVID-19 han sido clasificadas en seis patrones:

- Erupción maculopapular
- Urticaria y angioedema
- Patrón acral parecido a sabañones (*chilblain-like acral pattern*)
- Lesiones vesiculares
- Patrón parecido a *livedo reticularis-livedo racemosus*
- Patrón purpúrico vasculítico/petequial

La prevalencia de estas manifestaciones se resume en el Cuadro 1. Por ejemplo, entre 1099 casos confirmados en Wuhan, China, solo 0.2 % presentó síntomas cutáneos.⁴

La revisión publicada por Recalcati, encontró 18 de 88 artículos (20.4 %), en los cuales la infección por SARS-CoV-2 se asoció con manifestaciones en la piel, principalmente ubicadas en el tronco (69.4 %), manos y pies (19.4 %). Estas aparecieron al inicio de la infección en 8 pacientes y en 10 después de la hospitalización.⁵

Cuadro 1. Manifestaciones cutáneas más frecuentes de la infección por SARS-CoV-2⁵

Cuadro clínico	%
Erupción maculopapular	36.1-77.8
Urticaria y angioedema	9.7-19.0
Patrón acral parecido a sabañones (<i>chilblain-like acral pattern</i>)	15.3-19.0
Lesiones vesiculares	5.6-34.7
Patrón parecido a <i>livedo reticularis-livedo racemosus</i>	2.8-6.0
Patrón purpúrico “vasculítico”/petequial	1.4

Otro estudio reportó la aparición de manifestaciones de la piel antes de los síntomas de la infección viral (fiebre, tos, disnea) o antes del diagnóstico de COVID-19 en 12.5 % de los casos, y después en 69.4 %. La mejoría espontánea ocurrió de los seis a 10 días, sin correlacionarse con la gravedad de la enfermedad.⁶

Los mecanismos postulados para explicar las lesiones cutáneas presentes en estos pacientes incluyen la producción de vasculitis linfocítica, la activación de las células de Langerhans que lleva a vasodilatación y espongiosis,⁷ la acumulación de microtrombos, coagulación intravascular diseminada,⁸ vasculopatía paucinflamatoria trombogénica con deposición de C5b-9 y C4d junto con co-localización con glicoproteínas de pico de SARS-CoV-2.⁹

La presencia de lesiones cutáneas puede contribuir al diagnóstico temprano o puede constituir un marcador pronóstico de la infección por COVID-19.¹⁰

Urticaria y angioedema en el contexto de la infección por SARS-CoV-2

Después de las erupciones maculopapulares/morbiliformes, la urticaria es una de las expresiones más frecuentes en pacientes con infección por SARS-CoV-2, pueden presentarse antes de otros síntomas de la enfermedad.¹¹ Zhang *et al.* observaron urticaria en 1.4 % de 140 casos de infección por SARS-CoV-2, se incluyen 2 pacientes con urticaria crónica. La urticaria estaba presente en 1.7 % de los pacientes con enfermedad grave y en 1.2 % de aquellos con enfermedad no grave.¹²

Diez por ciento de los pacientes exhibieron urticaria antes de la aparición de los síntomas y signos, pero en 47 % el rash urticariano se presentó simultáneamente con estos o en la fase asintomática^{13,14} (Cuadro 2).

La urticaria puede ser pruriginosa y afecta con mayor frecuencia la cara y la parte superior del cuerpo, el tronco, las palmas de las manos o se presenta en forma difusa generalizada (Figura 1).¹⁴

En relación con la presencia de angioedema, Najafzadeh *et al.* observaron dos pacientes con angioedema en una serie de 202 casos.¹⁵ Por su parte, Allegra *et al.* analizaron la relación entre COVID-19 y urticaria. En 18 de 513 pacientes (3.5 %), la urticaria precedió el diagnóstico de la COVID-19, mientras que en 495 (96.4 %) la siguió.³ Hassan reportó un caso de urticaria y angioedema crónicos como manifestación cutánea prodrómica a la infección por SARS-CoV-2.¹⁶

La urticaria y el angioedema pueden constituir manifestaciones cutáneas prodrómicas de la infección por SARS-CoV-2 y han sido propuestas como indicadores diagnósticos tempranos de la infección. Otros estudios indicarían que la urticaria se asocia con enfermedad más grave, hasta alcanzar una mortalidad de 2 %.^{3,13}

En otros estudios, la asociación de la COVID-19 con urticaria y eosinofilia sistémica podría conferir un mejor pronóstico de la enfermedad producida por SARS-CoV-2.¹⁷

Cuadro 2. Urticaria en pacientes con Infección por SARS-CoV-2

Cuadro clínico	Expresión clínica
	Antes de los síntomas y el diagnóstico de la infección
Urticaria aguda	Simultáneamente con el inicio de los síntomas de la infección
	Presentación tardía
Urticaria crónica	Exacerbación de urticaria crónica preexistente

También la asociación de urticaria con fiebre puede tener significación diagnóstica ya que esta combinación es una expresión temprana de la infección por SARS-CoV-2.^{18,19}

El diagnóstico diferencial de la urticaria asociada con la infección por SARS-CoV-2 incluye otros tipos de infecciones, urticaria crónica espontánea, reacciones a medicamentos, anafilaxia, vasculitis, urticaria pigmentosa, angioedema recurrente con eosinofilia, deficiencia hereditaria del inhibidor de C1q, ectoparasitosis, dermatitis granulomatosa con eosinofilia, dermatitis por contacto, urticaria por contacto y enfermedades bulosas autoinmunes. Las infecciones, especialmente las virales, constituyen la causa más frecuente de urticaria aguda (aproximadamente 37 % de los casos).^{20,21}

El tratamiento farmacológico de la urticaria y el angioedema asociados con la COVID-19 no se diferencia de las



Figura 1. Paciente de 48 años con antecedente de urticaria crónica espontánea en remisión durante los últimos cinco años que consultó por presentar urticaria generalizada y angioedema facial inmediatamente antes de desarrollar dolor de garganta, fiebre y dolor dorsal. Con historia de contacto cercano infectado con COVID-19. El estudio serológico reveló la presencia de anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2 con ausencia de anticuerpos de clase IgM contra el virus.

recomendaciones actuales de las Guías Internacionales para el tratamiento de la urticaria, que incluyen el uso de anti-histamínicos de segunda generación en dosis convencionales o incrementadas y el omalizumab. Está pendiente para aprobación el ligelizumab, otro anticuerpo monoclonal anti-inmunoglobulina E (IgE) de mayor afinidad por la IgE que el omalizumab, el cual promete ser más eficaz que este en el tratamiento de la urticaria crónica. Sería conveniente evitar en estos pacientes la utilización de drogas con potencial inmunosupresor (ciclosporina), los cuales podrían inhibir los mecanismos de defensa contra el virus, en especial los linfocitos Th1 (Figura 2).^{22,23}

Criado *et al.* informaron de una mujer de 54 años que desarrolló una exacerbación grave de la urticaria crónica espontánea pre-existente poco después del inicio de la infección por SARS-CoV-2. La urticaria fue refractaria al tratamiento con 30 mg/día de deflazacort, 80 mg/día de bilastina y 2 mg/día de ketotifen. Se observó resolución completa a las 72 horas después de la administración de omalizumab 300 mg una vez al mes por tres meses sin que el paciente experimentara nuevas exacerbaciones.²⁴

Es interesante notar que las células dendríticas plasmacitoides de pacientes con urticaria crónica producen interferón de tipo I después del tratamiento con omalizumab.²⁵ El omalizumab restauró los interferones tipo I, principalmente las respuestas mediadas por interferón- α a rinovirus e in-

fluenza.²⁶ Estas observaciones podrían llevar a especular la posible utilización del omalizumab como un biológico con actividad antiviral.

Discusión

Como limitaciones a esta revisión debemos mencionar que la pandemia es de reciente aparición y por lo tanto es difícil establecer conclusiones definitivas sobre ciertos aspectos de interés para la práctica médica habitual. Igualmente existen algunas interrogantes que no han sido investigadas o la información es escasa. Futuros estudios permitirán ahondar en dichas áreas, lo cual sin dudas contribuirá a un mejor estudio diagnóstico, precisar el pronóstico de la enfermedad y ofrecer tratamientos más eficaces y seguros a las personas afectadas.

Conclusiones

Aspectos útiles para la práctica pueden ser derivados del conocimiento acumulado hasta ahora sobre la relación entre síntomas cutáneos y la infección por SARS-CoV-2. En la era de la pandemia, habría que considerar el diagnóstico de la infección en pacientes que consultan por presentar lesiones cutáneas, urticaria o angioedema con o sin otros síntomas y especialmente en aquellos con enfermedad atípica o con exposición reciente a individuos infectados por el virus. El tratamiento de la urticaria con inmunosupresores en estos pacientes debe ser tomado con cautela.

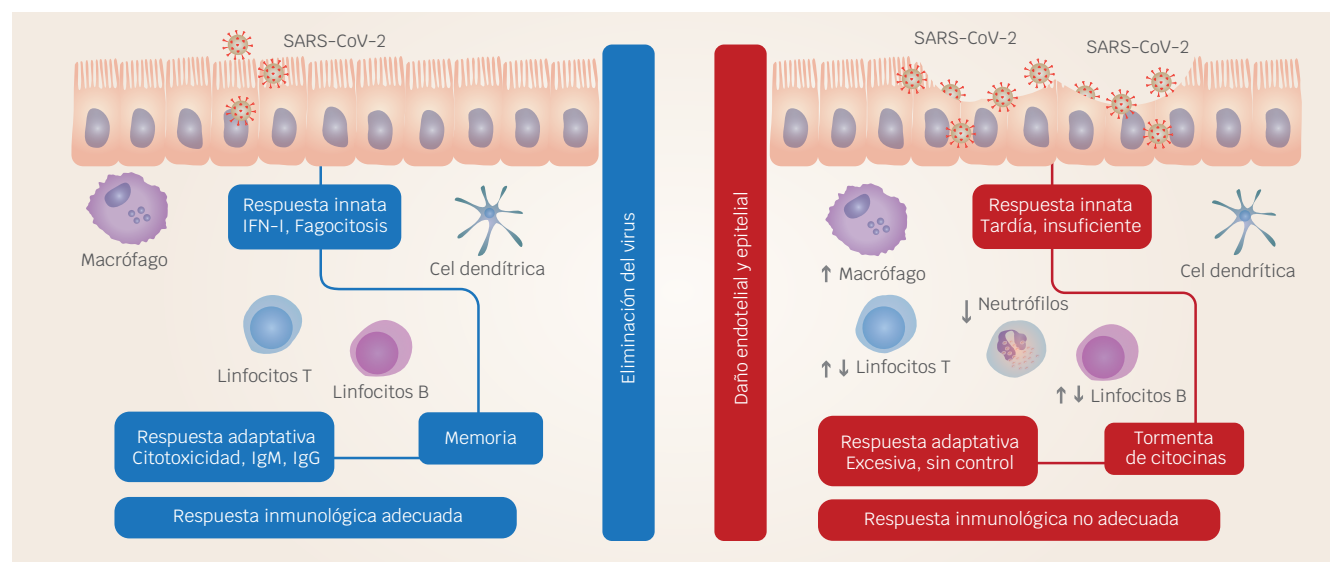


Figura 2. Respuesta inmunológica a SARS-CoV-2. En una respuesta inmunológica adecuada, la inmunidad innata se activa rápidamente produciendo interferones tipo I que detienen la replicación viral y los macrófagos eliminan adecuadamente al virus. Los linfocitos T y B en la inmunidad adaptativa ayudan a eliminar el virus a través de linfocitos Tc y anticuerpos. Ambas formas de inmunidad pueden dejar respuestas de memoria hacia el virus. En una respuesta inmunológica no adecuada, la inmunidad innata se retrasa y se producen cantidades insuficientes de interferones permitiendo la replicación exagerada aumentando la carga viral. Este exceso de copias virales hiperestimulan en forma tardía la respuesta inmunológica ocasionando un estado hiperinflamatorio con tormenta de citocinas, neutrofilia, hiperactivación y agotamiento linfocitario con el daño endotelial y epitelial secundario en diferentes tejidos.

Referencias

- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin converting enzyme 2 (ECA 2) as a SARS-Cov-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-590. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9
- Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 receptor gene ACE 2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):45. DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x
- Allegra A, Asero R, Giovannetti A, Isola S, Gangemi S. Urticaria and coronavirus infection: a lesson from SARS-Cov-2 pandemics. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021(53):51-54. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.173
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720. DOI: 10.1016/j.jemermed.2020.04.004
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):e212-e213. DOI: 10.1111/jdv.16387
- Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020;98(2):75-81. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.011
- Gianotti R. COVID-19 and the skin – heuristic review. *DermaSprint.* En prensa 2020.
- Manalo IF, Smith MK, Cheely J, Jacobs R. Dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):700. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.018
- Magro C, Mulvey J, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of 5 cases. *Transl Res.* 2020;220:1-13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
- Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Manifestaciones cutáneas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Actas Dermosifilogr.* 2020;111(9):734-742. DOI: 10.1016/j.ad.2020.08.002.
- Quintana Castanedo L, Feito-Rodríguez M, Valero-López I, Chiloeches-Fernández C, Sendagorta-Cudós E, Herranz-Pinto P. Urticarial exanthema as early diagnostic clue for COVID-19 infection. *JAAD Case Rep.* 2020;6(6):498-499. DOI: 10.1016/j.jdc.2020.04.026
- Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-1741. DOI: 10.1111/all.14238
- Galvan-Casas C, Catalá A, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa LA, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):71-77. DOI: 10.1111/bjd.19163
- Hedou M, Caruzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave-Roblot F, Masson-Regnault M. Comment on “Cutaneous Manifestations in COVID-19: a first perspective” by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7):e299-e300. DOI: 10.1111/jdv.16519.
- Najafzadeh M, Shahzad F, Ghaderi N, Ansari K, Jacob B, Wright A. Urticaria (angioedema) and COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):e568-e570. DOI: 10.1111/jdv.16721.
- Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoVID-2 (COVID-19) infection. *BMJ Case Rep.* 2020;13(7):e236981. DOI: 10.1136/bcr-2020-236981
- Dastoli S, Bennardo L, Patruno C, Nistico SP. Are erythema multiforme and urticaria related to a better outcome of COVID-19? *Dermatol Ther.* 2020;9:e13681. DOI: 10.1111/dth.13681
- Wollina U, Serap-Karadag A, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: a review. *Dermatol Ther.* 2020;33(5):e13549. DOI: 10.1111/dth.13549
- van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestation of COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(7): e300-e301. DOI: 10.1111/jdv.16523
- Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009;5(1):10. DOI: 10.1186/1710-1492-5-10
- Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, et al. Association between urticaria and virus infections: a systematic review. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(1):18-22. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3915
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul-Latif AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393-1414. DOI: 10.1111/all.13397
- Abdelmaksoud A, Goldost M, Vestita M. Comment on “COVID-19 and psoriasis: is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action”. *Dermatol Ther.* 2020;33(4): e13360. DOI: 10.1111/dth.13360
- Criado PR, Criado AJ, Pincelli TP, Yoshimoto TA, Naufal GGA, Abdala BMZ. Chronic spontaneous urticaria exacerbation in a patient with COVID-19: Rapid and excellent response to omalizumab. *Intl J Dermatol.* 2020;59(10):1292-1295. DOI:10.1111/ijd.15134.
- Criado PR, Pagliari C, Jardim-Criado RF, Franco-Marques G, Belda W. What the physician should know about mast cells, dendritic cells, urticaria and omalizumab during COVID-19 or asymptomatic infections due to SARS-CoV-2? *Dermatol Ther.* 2020;33(6): e14068. DOI: 10.1111/dth.14068
- Gill MA, Liu AH, Calatroni A, Krouse RZ, Shao B, Schiltz A, et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1735-1743. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.035

ORCID

Mario Sánchez-Borges, 0000-0002-9308-6418; Sandra Nora González-Díaz, 0000-0002-3612-0042; José Antonio Ortega-Martell, 0000-0003-0828-950X; María Isabel Rojo-Gutiérrez, 0000-0003-4562-4477, Ignacio Javier Ansotegui-Zubeldia, 0000-0002-6942-1511

Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease

Enfermedad por micobacterias en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica

Beatriz García,¹ Ximena León-Lara,¹ Sara Espinosa,¹ Lizbeth Blancas-Galicia¹

Abstract

Chronic granulomatous disease (CGD) is an inborn error of immunity that affects the functionality of phagocytosis; specifically, there's lack of production of oxygen-free radicals by NADPH oxidase. CGD manifests as severe and recurring bacterial and fungal infections, as well as local and systemic hyperinflammation. In countries where tuberculosis is endemic and the BCG vaccine is mandatory at birth, patients with CGD may present local or systemic reactions to this vaccine as first manifestation; besides, recurrent infections by *M. tuberculosis* may be present throughout their life. The susceptibility of these patients to mycobacteria is due to the excessive production of pro-inflammatory cytokines and the formation of granulomas that are inefficient in containing mycobacteria. In developed countries, patients with CGD do not present this type of infectious manifestations, except for migrants who come from developing countries. In this review, we present the characteristics of infections by BCG, *M. tuberculosis*, and other types of mycobacteria. Interestingly, there are no guidelines regarding anti-tuberculosis treatments in patients with CGD, so we propose the realization of a consensus by experts in order to establish guidelines for the treatment of mycobacterial disease in CGD.

Key words: Chronic granulomatous disease; Bacillus de Calmette-Guérin; Tuberculosis; BCGitis; BCGosis; Mycobacteria

Resumen

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad que afecta la funcionalidad de la fagocitosis, específicamente hay una falta de producción de radicales libres de oxígeno por la NADPH oxidasa. La EGC se manifiesta con infecciones bacterianas y fúngicas, recurrentes y graves e hiperinflamación local y sistémica. En países en donde la tuberculosis es endémica y la vacuna BCG es obligatoria al nacer, los pacientes con EGC pueden presentar como primera manifestación las reacciones locales o sistémicas a esta vacuna y además a lo largo de su vida infecciones recurrentes por *M. tuberculosis*. La susceptibilidad de estos pacientes a micobacterias es debida a la producción excesiva de citocinas proinflamatorias y la formación de granulomas ineficientes en la contención de la micobacteria. En los países desarrollados, los pacientes con EGC no presentan este tipo de manifestaciones infecciosas, salvo los migrantes de países en desarrollo. En esta revisión, presentamos las características de las infecciones por BCG, *M. tuberculosis* y otras micobacterias. Interesantemente no existen lineamientos en cuanto a los tratamientos antituberculosos en pacientes con EGC, por lo que proponemos realizar un consenso por expertos para establecer lineamientos para el tratamiento de la enfermedad por micobacterias en EGC.

Palabras clave: Enfermedad granulomatosa crónica; Bacillus de Calmette-Guérin; Tuberculosis; BCGitis; BCGosis; Micobacterias

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

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

Recibido: 15-01-2021

Aceptado: 01-02-2021

DOI: 10.29262/ram.v658i2.859



Generalidades

Los errores innatos de la inmunidad (EII) o inmunodeficiencias primarias son un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que comprenden alteraciones en las respuestas innatas y adaptativas del sistema inmunitario. Representan más de 431 trastornos genéticos, y cada uno de ellos son patológica, clínica e inmunológicamente heterogéneos.¹ Con los avances recientes en genómica, cada año se identifican al menos de 10 a 15 nuevos defectos genéticos asociados con EII. Además de que en cada una de esas 431 EII, la penetrancia de la enfermedad, la variabilidad de su expresión y las interacciones gen-ambiente pueden contribuir aún más a su diversidad fenotípica.^{2,3,4}

Se han propuesto diversas clasificaciones de los EII con base en criterios como la edad de inicio, el tipo de susceptibilidad a los agentes infecciosos y la localización de la infección. La clasificación más reciente de 2019, fue propuesta por expertos de la IUIS (por sus siglas en inglés, International Union of Immunological Societies). Dentro de los 10 grupos que la componen, están los defectos de la fagocitosis clasificados tanto en número como en función.^{4,5}

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) se clasifica como un EII funcional de la fagocitosis. Se transmite con dos patrones de herencia, ligado al X y autosómica recesiva. La EGC se distingue por una incapacidad de destrucción de microorganismos debido a la deficiente producción del anión superóxido y de otras especies reactivas en los fagosomas de los neutrófilos y otras células, a pesar de realizar normalmente quimiotaxis, fagocitosis y degranulación.^{6,8}

Patogenia

La capacidad de los fagocitos para generar radicales libres de oxígeno es parte esencial de los mecanismos de defensa contra infecciones en humanos. La producción de radicales libres en el estallido respiratorio es mediado por la enzima NADPH oxidasa (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase*).⁹ La EGC es causada por un deterioro funcional del complejo enzimático NADPH oxidasa. El complejo NADPH oxidasa se compone tanto de proteínas citosólicas como de membrana, todas se unen posterior a la activación celular durante la fagocitosis para producir superóxido. A partir del superóxido se generan otras especies reactivas de oxígeno o ROS (*reactive oxygen species*), las cuales son esenciales por un lado, para la eliminación tanto de bacterias como de hongos y por otro, para regulación de diferentes vías de la inflamación.⁶

La NADPH oxidasa consta de cinco componentes estructurales: gp91^{phox} (*phox, phagocyte oxidase*) (codificado por *CYBB*), p22^{phox} (codificado por *CYBA*), p47^{phox} (codificado por *NCF1*), p67^{phox} (codificado por *NCF2*) y p40^{phox} (codificado por *NCF4*). gp91^{phox} también llamado NOX2, es el componente enzimático central. Se encuentra en la membrana plasmática y en la membrana de las vesículas intracelula-

res de leucocitos fagocíticos, es decir, neutrófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos. Sin infección u otro estímulo, el complejo NADPH oxidasa permanece inactivo; sin embargo, la interacción con los patógenos y su engullición en el fagosoma activan el complejo para producir las ROS.^{10,11,12}

Las ROS son generadas por la NADPH oxidasa la cual transfiere electrones al oxígeno molecular para generar anión superóxido (O₂⁻), que se dismuta a peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Estos dos reactivos primarios de las ROS se pueden transformar en metabolitos aún más reactivos, como el radical hidroxilo (OH[·]) o ácido hipocloroso (HOCl). El complejo NADPH oxidasa genera niveles más altos de ROS que otras oxidases celulares como las de mitocondrias o sintasas de óxido nítrico.¹³ El heterodímero asociado con la membrana llamado citocromo b558, consta de las subunidades gp91^{phox} y gp22^{phox}. Los componentes citosólicos p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} y las proteínas G pequeñas Rac1 y Rac2 son necesarios para la activación completa. EROS (*essential for reactive oxygen species*) es una proteína transmembranal del retículo endoplásmico, altamente conservada y que es necesaria para expresión correcta del heterodímero del citocromo b558 y, por lo tanto, es esencial para el estallido respiratorio del fagocito.¹⁴ EROS también contribuye a la formación de NET (*neutrophil extracellular traps*).¹⁴ Los NET son fibrillas de cromatina descondensadas recubiertas con proteasas e histonas granulares, que pueden atrapar y matar patógenos extracelulares. En sujetos sanos, los NET pueden ser esenciales para eliminar los hongos porque las hifas son demasiado grandes para ser fagocitadas. Los neutrófilos de pacientes con EGC son deficientes en este proceso llamado NETosis.¹⁵

El defecto en gp91^{phox} se hereda de forma ligada al cromosoma X, mientras que los defectos en las proteínas p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} y EROS se heredan de forma autosómica recesiva. A nivel internacional, según el tipo de herencia, la EGC ligada al cromosoma X es más frecuente (65 a 70 %). Las formas autosómicas recesivas son más frecuentes en regiones del mundo con tasas altas de consanguinidad, como Israel e India.^{16,17}

La EGC se manifiesta con infecciones recurrentes y graves, autoinmunidad y un estado inflamatorio que resulta en la formación de granulomas.^{6,11} En aproximadamente dos tercios de los pacientes, los primeros síntomas de EGC aparecen durante el primer año de vida en forma de infecciones, complicaciones gastrointestinales y falla de medro. El cuadro clínico puede ser muy variable, con algunos lactantes que sufren varias manifestaciones, mientras que otros parecen estar mucho menos enfermos.^{10,18}

Las infecciones que desarrollan los pacientes con EGC suelen ser recurrentes, a pesar de la terapia antibiótica agresiva; a menudo presentan neumonía, linfadenitis, abscesos en el hígado y tejido subcutáneo e infección en huesos. Los patógenos identificados con mayor frecuencia son *Asper-*

gillus spp., *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Nocardia* spp., *Salmonella* spp., *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp.¹⁸ Recientes estudios también revelan que los pacientes con EGC tienen una susceptibilidad a *Mycobacterium bovis* atenuada, empleada en la inmunización de los recién nacidos contra la tuberculosis (vacuna BCG).^{19,20,21} Las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* también son frecuentes en la EGC, especialmente en países donde la tuberculosis es endémica.⁸

Las manifestaciones inflamatorias son frecuentes en pacientes con EGC y se observan con mayor frecuencia en el tracto gastrointestinal, tracto urogenital, pulmones y ojos.¹⁰ Debido a la presencia de infecciones frecuentes, los pacientes con EGC producen grandes cantidades de inmunoglobulinas, incluidos los autoanticuerpos. Aproximadamente 15 % de los niños con EGC tienen enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso discoide y la enfermedad de Crohn.²²

Inmunopatología de la infección por micobacterias en EGC

La interacción entre el huésped y el patógeno es clave para determinar la evolución durante la infección por micobacterias, desde la eliminación de las micobacterias, infección latente o infección clínicamente evidente.²³ Además, la extensión de la enfermedad también se ve influenciada por las estrategias de “tolerancia”, que mejoran la supervivencia del huésped pero que no afectan directamente el crecimiento de patógenos. La tolerancia contribuye con una amplia gama de funciones, que protegen a los tejidos infectados de las propiedades citotóxicas directas del patógeno, la inmunopatología mediada por inflamación, además de que mejoran la salud general del huésped frente a la infección.²⁴

Los mecanismos de defensa del huésped contra las micobacterias se inician con la fagocitosis a través de macrófagos, lo que induce inflamación y posteriormente inmunidad mediada por células de tipo Th1, lo que resulta en la formación de granulomas. Tras la fagocitosis de las micobacterias, se induce la activación de la NADPH oxidasa y la producción de ROS, primordialmente en macrófagos.^{24,25,26,27} Se propone que las ROS pueden actuar como efectores directos ejerciendo su acción bactericida principalmente por la oxidación de elementos micobacterianos como ADN, proteínas y lípidos. Las especies de nitrógeno reactivo y los ROS pueden reaccionar para formar peroxinitrito, una molécula oxidativa altamente reactiva. Sin embargo, basado en estudios *in vitro* de micobacterias y modelos animales, parece que las especies de nitrógeno reactivo, secretadas por la enzima óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) en el fagolisosoma tras la activación de macrófagos, tienen un efecto bactericida directo más potente que las ROS.^{24,26,28} El ADN de *M. tuberculosis* parece ser altamente resistente al estrés oxidativo, requiere niveles muy elevados de ROS para producir la muerte bacteriana.^{28,29} Por otro lado, la enzima KatG catalasa-peroxidasa

micobacteriana cataboliza las ROS generados por la NADPH oxidasa, por lo que el efecto bactericida directo de los ROS contra las micobacterias puede no ser el mecanismo principal que justifique la susceptibilidad a infección por micobacterias en pacientes con EGC.²⁹

Las ROS producidos por la NADPH oxidasa fagocitaria parecen tener un papel más complejo en la respuesta inmune contra micobacterias que un simple efecto bactericida directo. Diversos estudios muestran que actúan como moduladores de moléculas de señalización en la producción de citocinas y en la formación de granulomas.²⁵ Citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el interferón gamma (IFN- γ) y la interleucina 12 (IL-12) han sido implicadas en la defensa del huésped a micobacterias, y conforme la infección progresa, la respuesta proinflamatoria que inicialmente es muy intensa se regula por mediadores supresores que la equilibran.²³ El papel regulatorio de las ROS como segundos mensajeros en la liberación de citocinas puede estar implicado en el incremento de la susceptibilidad a enfermedad por micobacterias en pacientes con EGC.³⁰ En los modelos murinos de EGC por variantes patogénicas en *NCF1* o knock-out para *CYBB*, se ha demostrado una producción masiva de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-17, IL-12) y formación de microabscesos neutrofilicos después de la infección sistémica por BCG.²⁵ Por lo que es posible que una sobreproducción de las citocinas contribuya a la respuesta ineficiente en EGC a la infección por micobacterias, más que en su eliminación.²³

Los granulomas son estructuras muy organizadas, generadas por interacciones entre células mieloides y linfoides, y caracterizan la respuesta inmune adaptativa a las micobacterias. En general, los granulomas secuestran micobacterias y, por tanto, limitan su diseminación.²⁵ Este mecanismo de contención no necesariamente asegura la eliminación de las micobacterias ya que pueden sobrevivir dentro de los granulomas durante décadas.²³ En modelos murinos con EGC infectados por BCG se observaron granulomas más grandes, pero mal estructurados, con mayor infiltrado de neutrófilos, los cuales fueron incapaces de contener las micobacterias.²⁵

También se ha descrito que la señalización de NF- κ B y el eje IL-12-IFN γ juegan un papel crucial en la inmunidad humana a las micobacterias. Un circuito IL-12-IFN γ intacto fosforila los transductores de señales intracitoplasmáticas de macrófagos y activadores de la transcripción-1 (STAT1) para regular a los genes específicos para matar micobacterias.³¹ La susceptibilidad a micobacterias no es exclusiva de la EGC, otros errores innatos de la inmunidad también pueden presentar infecciones refractarias o recurrentes como el síndrome de DiGeorge, inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de deficiencia de NEMO (por sus siglas en inglés *Nuclear factor-kappa B Essential Modulator*), síndrome de Hiper IgE y la susceptibilidad mendeliana a enfermedad por micobacterias.³²

Deffert *et al.* reportó un total de 297 casos de infecciones por micobacterias en pacientes con EGC. La infección por *M. bovis* (BCG) fue la más frecuente (n = 220, 74 %), *Mycobacterium tuberculosis* (n = 44, 20 %) y por micobacterias no tuberculosas n = 17 (6 %). La mayor parte de los casos de infección por BCG se trataron de infecciones locales o regionales (BCGitis); sin embargo, las infecciones sistémicas no fueron raras (n = 31).²⁶

Complicaciones por BCG en pacientes con EGC

La vacuna de la cepa atenuada de *M. bovis* (conocida como vacuna de BCG, por sus siglas en inglés *Bacillus Calmette Guérin*) tiene una eficacia probada solamente en los primeros 12 meses de la vida contra la tuberculosis miliar y meníngea.²⁴ La vacuna BCG se utilizó por primera vez en seres humanos en 1921, se recomienda en países con un mayor número de casos de tuberculosis. En México se inició su administración en 1925 y se introdujo en el Programa Nacional de Inmunizaciones en 1973.^{33,34,35,36} Dentro de sus efectos adversos, la enfermedad diseminada por BCG es el más serio, con una tasa de mortalidad de 60 a 80 %. Algunos pacientes con inmunodeficiencias genéticas y adquiridas tienen mayor susceptibilidad a padecer infección por BCG.³³

En el Cuadro 1 resumimos la frecuencia de pacientes con EGC y reacciones adversas a la vacuna de BCG de diferentes cohortes internacionales. En los países donde la vacunación con BCG se realiza de forma obligatoria como China, México, Turquía y Egipto, entre otros, se reportó un mayor número de pacientes con EGC y complicaciones de BCGosis y BCGitis.³⁷ En Europa y otros países desarrollados donde la vacuna de BCG se administra solamente a niños con riesgo de contraer tuberculosis, como los hijos de inmigrantes que viajan a sus países de origen, los casos de reacciones adversas a la vacuna en pacientes con EGC son escasas.³⁸

Interesantemente, cada vez se describen cohortes más grandes de pacientes con EGC de América, Europa, Asia y África, incluyendo países en donde se aplica la vacuna de BCG de forma obligatoria, con lo cual ahora conocemos cada vez más las características de la infección por BCG en EGC. De los pacientes vacunados en las diferentes cohortes, el promedio de los que presentan una reacción adversa fue de 62 % (rango de 1 a 92 %). En general, la presentación de las manifestaciones clínicas es heterogénea en las diferentes cohortes y se presentan en promedio 5 meses (rango de 3 a 9 meses) posterior a la aplicación de la vacuna BCG.

Entre las manifestaciones locales y regionales más frecuentes están la linfadenitis axilar izquierda,^{19,39} el absceso en el sitio de vacunación³⁴ y la cicatriz mayor de 5 cm.⁴⁰ Y entre las diseminadas más comunes están diseminación linfática,^{19,34} diseminación abdominal y diseminación pulmonar.^{34,41} Una de las cohortes de China presentó la mayor

frecuencia de casos de BCGosis, 54 de 98 (55 %) pacientes vacunados.¹³

Las reacciones adversas a la vacuna de BCG pueden ser el primer signo de EGC o de otro EII. La proporción de pacientes que presentan reacción adversa a la vacuna con BCG como primera manifestación de EGC fue diferente entre varias cohortes, 74 % en China,³⁴ 50 % en Yugoslavia (actualmente Bosnia, Herzegovina y Croacia),⁴² 7.3 % en Irán⁴³ y 55 % en una cohorte que englobó países de Latinoamérica, África y Europa.^{19,41}

En cuanto a las reacciones adversas de la vacuna de BCG y su frecuencia según el tipo de gen mutado, la cohorte latinoamericana mostró que aproximadamente el 30 % de los pacientes las presentaron, y la mayor frecuencia estuvo en los pacientes afectados en *CYBB* (85,7 %) en comparación con los afectados en *NCF1* (14.3 %).⁴⁰ En la cohorte de Turquía se reportó un mayor porcentaje en el grupo con *NCF1* (36 %) en comparación del grupo *CYBB* (10 %).⁴⁴ Otra cohorte turca reportó que dicha complicación se encontró en 4 pacientes con EGC ligado al cromosoma X y 9 con EGC autosómica recesiva (2 con A22⁰, 1 con A22⁺, 3 con A47⁰ y 3 con A67⁰).⁴⁵ Por otro lado, Li-Wei Gao *et al.* en China no observó diferencia entre los grupos *CYBB* y no *CYBB* (EGC autosómica recesivos).⁴⁶

En la única cohorte de EGC de México, se describieron 93 pacientes, de los cuales 88 recibieron la vacuna de BCG, de estos, 54 (58 %) presentaron una reacción adversa. En cuanto al tipo extensión de infección, 47 pacientes (53,4 %) presentaron BCGitis y 28 pacientes (31,8 %) BCGosis. Es importante mencionar que 12 pacientes presentaron tanto infección por BCG como *M. tuberculosis*, aunque no simultáneamente.¹⁹

En cuanto a las muertes secundarias a BCGosis en pacientes con EGC, en una cohorte latinoamericana se presentaron tres decesos en 12 pacientes que presentaron BCGosis.⁴¹ Otra cohorte china describió una mortalidad de 50 %. Actualmente se recomienda evitar la administración de la vacuna de BCG en pacientes con antecedente de EII.⁴⁷

No en todas las cohortes de pacientes con EGC e infección por BCG se describe con detalle cuales fueron los tratamientos administrados y su eficacia. De forma general, responden adecuadamente a los regímenes antituberculosos con excepción de pirazinamida, debido a que *M. bovis* es intrínsecamente resistente a dicho fármaco.^{47,48} En México, se administraron más de 4 fármacos en 26 pacientes, incluidos isoniazida, rifampicina, pirazinamida, claritromicina, ciprofloxacino, etambutol o levofloxacino.¹⁹

Se ha sugerido que el uso del IFN-gamma recombinante podría reducir las complicaciones de la infección por BCG.⁴⁹ Ying *et al.* siguieron durante 6 años a 23 pacientes con EGC que desarrollaron BCGitis/BCGosis posterior a la aplicación de la vacuna, 19 de ellos recibieron tratamiento antituberculoso, siete de ellos fueron tratados además con IFN-gamma

Cuadro 1. Cohortes de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica y enfermedad por Bacillus Calmette Guérin

Autor	Año de publicación	País o continente	Total de pacientes EGC (n=)	Vacunados con BCG (n=)	Enfermos por BCG n= (%)
Blancas et al. ¹⁹	2020	México*	93	88	54 (58 %)
Aygun et al. ⁵⁴	2020	Turquía*	32	31	6 (19 %)
El-Mokhtar et al. ⁶²	2020	Egipto*	15	15	7 (47 %)
Tao et al. ³⁴	2019	China*	23	23	23 (83 %)
Wang et al. ¹³	2019	China*	114	98	54 (55 %)
Gao et al. ⁴⁶	2018	China*	159	144	92 (64 %)
Zhou et al. ³⁹	2018	China*	169	130	77 (45 %)
Kutukculer et al. ⁴⁴	2018	Turquía*	24	NR	7 (29 %)
Wu et al. ⁴⁹	2017	China*	48	45	24 (53 %)
Dunogué et al. ⁶³	2017	Francia	80	NR	17 (3 %)
Rawat et al. ⁶⁴	2017	India*	38	NR	4 (10 %)
Kulkarni et al. ⁵⁵	2016	India*	21	21	3 (14 %)
Conti et al. ⁴¹	2016	Latinoamérica, África, Europa, Asia**	71	70	53 (75 %)
De Oliveira et al. ⁴⁰	2015	América Latina*	71	66	21 (30 %)
Meshaal et al. ⁶⁵	2015	Egipto*	29	NR	3 (10 %)
Zadjali et al. ⁶⁶	2015	Oman*	14	NR	1 (7 %)
Xu et al. ⁴⁷	2014	China*	38	32	17 (45 %)
Baba et al. ⁶⁷	2014	Marruecos*	12	12	2 (17 %)
Fernando et al. ⁶⁸	2013	Sri Lanka	13	11	1 (9 %)
Koker et al. ⁴⁵	2013	Turquía*	89	81	20 (22 %)
Fattahi et al. ⁵⁶	2013	Irán*	93	82	45 (56 %)
Martel et al. ⁶⁹	2012	Francia, Eslovaquia, Suiza, Túnez, Argentina*	24	NR	4 (17 %)
van den Berg et al. ³⁸	2009	Europa	429	NR	34 (8 %)
Bakr et al. ⁷⁰	2009	Jordania*	15	NR	2 (13.3 %)
Teimourian et al. ⁷¹	2008	Irán*	11	NR	4 (36 %)
Lee et al. ⁵³	2008	China*	17	NR	7 (41 %)
Movahedi et al. ⁴³	2004	Irán*	41	NR	11 (27 %)
Pasic et al. ⁴²	2003	Yugoslavia	12	NR	6 (50 %)

BCG = Bacillus de Calmette y Guérin; NR = no referido.

*Cohortes de países donde la vacunación con BCG es obligatoria según la Organización Mundial de la Salud.⁷² **Cohorte con países donde la vacunación con BCG es obligatoria y con países de Europa en donde la BCG no es obligatoria.

Cuadro 2. Cohortes de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica y enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis*

Autor	Año publicación	País o Continente	Total de pacientes EGC (n=)	Pacientes Tuberculosis n= (%)
Blancas et al. ¹⁹	2020	México*	93	26 (28 %)
Aygun et al. ⁵⁴	2020	Turquía*	32	10 (31 %)
El-Mokhtar et al. ⁶²	2020	Egipto*	15	2 (13 %)
Robles-Marhuenda et al. ⁷³	2020	España	12	4 (11 %)
Campos et al. ⁷⁴	2020	Reino Unido	53	1 (2 %)
Wang et al. ¹³	2019	China*	118	24 (21 %)
Gao et al. ⁴⁶	2018	China*	159	13 (20 %)
Fernando et al. ⁶⁸	2013	Sri Lanka	13	4 (36 %)
Kutukculer et al. ⁴⁴	2018	Turquía*	24	12(50 %)
Wu et al. ⁴⁹	2017	China*	48	7(15 %)
Dunogué et al. ⁶³	2017	Francia	80	12 (2 %)
Rawat et al. ⁶⁴	2017	India*	38	2 (5 %)
Beghina et al. ⁷⁵	2017	Italia	14	1 (7 %)
Kulkarni et al. ⁵⁵	2016	India*	21	10 (48 %)
Conti et al. ⁴¹	2016	Latinoamérica*, África*, Europa, y Asia*	71	31 (44 %)
Zadjali et al. ⁶⁶	2015	Omán	14	1 (7 %)
Xu et al. ⁴⁷	2014	China*	38	21 (55 %)
Raptaki et al. ⁷⁶	2013	Grecia	24	3 (12 %)
Koker et al. ⁴⁵	2013	Turquía*	89	9 (10 %)
Fattahi et al. ⁵⁶	2013	Irán*	93	18 (19.3 %)
Tuba turul Ozgur et al. ⁷⁷	2010	Turquía*	26	1 (3.8 %)
van den Berg et al. ³⁸	2009	Europa	429	8 (2 %)
Bakr et al. ⁷⁰	2009	Jordania	15	1 (6.6 %)
Wolacha et al. ⁷⁸	2008	Israel	38	3 (8 %)
Martire et al. ⁷⁹	2008	Italia	60	1(2 %)
Lee et al. ⁵³	2008	China*	17	7 (41 %)
Carnide et al. ⁸⁰	2005	Brasil	18	3 (17 %)
Barese et al. ⁸¹	2004	Argentina*	18	2 (11 %)
Oh et al. ⁸²	2004	Corea del Sur	5	1 (20 %)
Movahedi et al. ⁴³	2004	Irán*	41	13 (32 %)
Liese et al. ⁸³	2000	Alemania	39	3 (8 %)
Winkelstein et al. ⁵¹	2000	Estados Unidos	368	12 (3 %)
Hasui et al. ⁸⁴	1999	Japón	221	1 (0.5 %)

*Países con alta prevalencia de infección por *M. tuberculosis* según la Organización Mundial de la Salud.⁷²

recombinante, todos se curaron en un lapso de 12 meses. Por otro lado, los 12 pacientes tratados solo con antituberculosos no tuvieron resolución, a pesar de recibir el tratamiento durante un 1 año y tres de ellos fallecieron.⁵⁰

Enfermedad por *M. tuberculosis* en pacientes con EGC

Como muchas otras infecciones crónicas, el resultado de un encuentro con *Mycobacterium tuberculosis* varía entre individuos. Solo 5 a 10 % de los infectados con este patógeno progresan a tuberculosis activa (TB). La progresión de la enfermedad está influenciada por una amplia variedad de factores genéticos y ambientales que modulan la tolerancia o la resistencia.²⁴ La EGC es un factor genético que favorece su desarrollo. En el Cuadro 2 describimos la frecuencia de la aparición de enfermedad por *M. tuberculosis* en diferentes cohortes internacionales.

En una de las cohortes más numerosas de pacientes con EGC ($n = 368$) realizada en Estados Unidos de Norteamérica, 80 % ($n = 294$) de los casos padecieron neumonía, interesantemente en 12 (4 %) de ellos se aisló *Mycobacterium* spp.⁵¹ En la cohorte europea, de 429 pacientes se aisló *M. tuberculosis* en 2 % de los pacientes.³⁸ A pesar de que estos países presentan una baja incidencia de *M. tuberculosis* en su población, esto podría cambiar en los próximos años, debido al incremento de migrantes procedentes de países endémicos de tuberculosis.⁵²

Conti *et al.* describieron 71 pacientes con EGC e infecciones micobacterianas procedentes de Latinoamérica, África y Europa. La infección por *M. tuberculosis* estuvo presente en 44 % de los pacientes. El sitio más común de aislamiento fueron los pulmones (61 %), seguido de los ganglios linfáticos (26 %), hueso (1.4 %) y meninges (1.4 %); 2 pacientes (2.8 %) presentaron tuberculosis miliar.⁴¹ En China, Lee *et al.* describieron una cohorte de 17 pacientes con EGC procedentes de una zona endémica de tuberculosis, siete de ellos presentaron infección por *M. tuberculosis* cursando con manifestaciones extrapulmonares, recurrencia y multidrogoresistencia.⁵³ Otros países con alta incidencia de *M. tuberculosis* son: Turquía, donde se aisló el patógeno en 4 pacientes de una cohorte de 32 pacientes,⁵⁴ e India, donde reportó tuberculosis pulmonar en 48 % de 21 pacientes con EGC.⁵⁵

En la cohorte de 93 pacientes mexicanos, la tuberculosis se presentó en 26 casos,

20 fueron en pulmón y seis diseminados (principalmente en el intestino y los ganglios linfáticos).¹⁹ La cohorte iraní también reporta al pulmón como el sitio mayormente afectado por *M. tuberculosis* ($n = 15$), además dos pacientes en hueso y uno en piel.⁵⁶

En los países con una mayor incidencia de tuberculosis, están más expuestos a *M. tuberculosis* los pacientes con EGC; que, junto con la mayor susceptibilidad genética, explican la diferencia de frecuencia en las regiones del mundo.⁵⁷

No existe un consenso en cuanto al tratamiento de la tuberculosis en EGC. Diferentes cohortes chinas refieren que a los pacientes con enfermedad por *M. tuberculosis* recibieron isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.^{13,34,47,53} Los pacientes que presentaron efectos adversos o resistencia a isoniazida recibieron un tratamiento alternativo, sin embargo, no se especifica qué fármaco se administró.³⁴ Conti *et al.* describieron que en la mayor parte de los pacientes con *M. tuberculosis* se logró la remisión a largo plazo con una combinación de 3 o 4 antibióticos (rifampicina, etambutol, isoniazida o estreptomina). Las recaídas, se presentaron en cinco pacientes (16 %).⁴¹

Enfermedad por otras micobacterias en pacientes con EGC

Se han reportado escasos pacientes con infecciones por micobacterias atípicas como *M. flavescens*,⁵⁸ *M. avium*,^{59,60} *M. fortuitum*⁶¹ y *M. gordonae*.¹⁹ La cohorte de EGC de Estados Unidos de Norteamérica ($n = 368$) reportó infección por micobacterias atípicas misceláneas⁷⁷ en 5 de 290 aislamientos (2 %).⁵¹ Por otra parte, en la cohorte de Europa ($n = 429$) reportó 8 aislamientos de micobacterias atípicas misceláneas, cinco en ganglio linfático y tres en pulmón.³⁸ En la cohorte de México se aisló *M. gordonae* en riñón de una paciente.¹⁹

Conclusión

Actualmente hay diversas evidencias científicas y clínicas que muestran la susceptibilidad incrementada a padecer infecciones micobacterianas en pacientes con EGC. La producción excesiva de citocinas en EGC produce una respuesta ineficiente ante la infección por micobacterias con una formación de granulomas mal estructurados, lo que impide la contención del patógeno. Debido a que en México y otros países la vacuna de BCG se aplica al nacer de forma obligatoria, la presencia de sus reacciones adversas a la vacuna debe hacer sospechar EGC, aún en aquellos casos en donde sea la primera manifestación. La tuberculosis es otro problema de salud en los pacientes con EGC en países en donde esta infección es endémica. En estos pacientes se debe considerar en todos aquellos casos con EGC con fiebre, cultivos negativos y falta de respuesta a antibióticos y antifúngicos. No existen lineamientos sobre los tratamientos antituberculosos (combinación de fármacos o tiempo de administración) que se deben indicar en pacientes con EGC e infección por micobacterias. Proponemos realizar un consenso por expertos en este tipo de enfermedades, para el diagnóstico y tratamiento oportuno de la enfermedad por micobacteria en EGC y evitar recaídas.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo de la Fundación Mexicana para Niñas y Niños con inmunodeficiencias A.C.

Referencias

- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):66-81. DOI: 10.1007/s10875-020-00758-x
- Coria-Ramírez E, Espinosa-Padilla S, Espinosa-Rosales F, Vargas-Camano ME, Blancas-Galicia L. An overview of primary immunodeficiency in Mexico. *Rev Alerg Mex*. 2010;57(5):159-163.
- Abraham RS, Aubert G. Flow cytometry, a versatile tool for diagnosis and monitoring of primary immunodeficiencies. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23(4):254-271. DOI: 10.1128/CVI.00001-16
- Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2019;99:52-72. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.01.011
- Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales F, Espinosa-Padilla SE, Hernández-Martínez AR, Blancas-Galicia L. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Mex*. 2016(2);63:180-189. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/146/307>
- Espinosa-Padilla S, Guzmán-Martínez M, Venegas-Montoya E, Jiménez-Polvo N, Medina-Torres A, Segura-Méndez N, et al. Capacitación en hospitales de México para el diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica por la técnica de 1-2-3 dihidrorrodamina. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2017;26(3):76-83. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2017/al173b.pdf>
- Arnold DE, Heimall JR. A review of chronic granulomatous disease. *Adv Ther*. 2017;34(12):2543-2557. DOI: 10.1007/s12325-017-0636-2
- Medrano-E'Vers A, Morales-Hernández, AE, Valencia-López, R, Hernández-Salcedo, DR. Enfermedad granulomatosa crónica. *Med Intern Mex*. 2017;33:3407-3414.
- Rawat A, Bhattad S, Singh S. Chronic Granulomatous Disease. *Indian J Pediatr*. 2016;83(4):345-353. DOI: 10.1007/s12098-016-2040-3
- Rider NL, Jameson MB, Creech CB. Chronic granulomatous disease: epidemiology, pathophysiology, and genetic basis of disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(Suppl 1):S2-S5. DOI: 10.1093/jpids/piy008
- Roos D. Chronic granulomatous disease. *Methods Mol Biol*. 2019;1982:531-542. DOI: 10.1007/978-1-4939-9424-3_32
- Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(3):170-200. DOI: 10.1097/00005792-200005000-00004
- Wang S, Wang T, Xiang Q, Xiao M, Cao Y, Xu H, et al. Clinical and molecular features of chronic granulomatous disease in mainland China and a XL-CGD female infant patient after prenatal diagnosis. *J Clin Immunol*. 2019;39(8):762-775. DOI: 10.1007/s10875-019-00680-x
- Yu H-H, Yang Y-H, Chiang B-L. Chronic granulomatous disease: a comprehensive review. 2020. DOI: 10.1007/s12016-020-08800-x
- Thomas DC, Clare S, Sowerby JM, Pardo M, Juss JK, Goulding DA, et al. Eros is a novel transmembrane protein that controls the phagocyte respiratory burst and is essential for innate immunity. *J Exp Med*. 2017;214(4):1111-1128. DOI: 10.1084/jem.20161382
- Bianchi M, Hakkim A, Brinkmann V, Siler U, Seger RA, Zychlinsky A, et al. Restoration of NET formation by gene therapy in CGD controls aspergillosis. *Blood*. 2009;114(13):2619-2622. DOI: 10.1182/blood-2009-05-221606
- Lopez-Hernández I, Suárez-Gutiérrez M, Santos-Chávez EE, Espinosa S, Blancas-Galicia L. Chronic granulomatous disease. Update and review. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(2):232-245.
- Prince BT, Thielen BK, Williams KW, Kellner ES, Arnold DE, Cosme-Blanco W, et al. Geographic variability and pathogen-specific considerations in the diagnosis and management of chronic granulomatous disease. *Pediatric Health Med Ther*. 2020;22(11):257-268. DOI: 10.2147/PHMT.S254253
- Blancas-Galicia L, Santos-Chávez E, Deswarte C, Mignac Q, Medina-Vera I, León-Lara X, et al. Genetic, immunological, and clinical features of the first Mexican cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol*. 2020;40(3):475-493. DOI: 10.1007/s10875-020-00750-5
- Lacerda-Pontes R, Gomes LN, de Albuquerque RS, Soeiro-Pereira PV, Condino-Neto A. The extended understanding of chronic granulomatous disease. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):869-873. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000830
- Bustamante J, Aksu G, Vogt G, de Beaucoudrey L, Genel F, Chapgier A, et al. BCG-osis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):32-38. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.04.034
- Mortaz E, Azempour E, Mansouri D, Tabarsi P, Ghazi M, Koenderman L, et al. Common infections and target organs associated with chronic granulomatous disease in Iran. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(1):62-73. DOI: 10.1159/000496181
- Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, Mann D, Brown T, Osgood S, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1176-1183. DOI: 10.1093/cid/ciu1154
- Sasindran SJ, Torrelles JB. Mycobacterium Tuberculosis infection and inflammation: what is beneficial for the host and for the bacterium? *Front Microbiol*. 2011;2(2). DOI: 10.3389/fmicb.2011.00002
- Olive AJ, Clare MS, Kiritsy MC, Sasseti CM. The phagocyte oxidase controls tolerance to Mycobacterium tuberculosis infection. *J Immunol*. 2018;201(6):1705-1716. DOI: 10.4049/jimmunol.1800202
- Deffert C, Schappi MG, Pache JC, Cachat J, Vesin D, Bisig R, et al. Bacillus calmette-guerin infection in NADPH oxidase deficiency: defective mycobacterial sequestration and granuloma formation. *PLoS Pathog*. 2014;10(9):e1004325. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004325
- Yang C-S, Shin D-M, Kim K-H, Lee Z-W, Lee C-H, Park S-G, et al. NADPH oxidase 2 interaction with TLR2 is required for efficient innate immune responses to mycobacteria via cathelicidin expression. *J Immunol*. 2009;182(6):3696-3705. DOI: 10.4049/jimmunol.0802217
- Liu W, Peng Y, Yin Y, Zhou Z, Zhou W, Dai Y. The involvement of NADPH oxidase-mediated ROS in cytokine secretion from macrophages induced by Mycobacterium tuberculosis ESAT-6. *Inflammation*. 2014;37(3):880-892. DOI: 10.1007/s10753-013-9808-7
- Voskuil MI, Bartek IL, Visconti K, Schoolnik GK. The response of mycobacterium tuberculosis to reactive oxygen and nitrogen species. *Front Microbiol*. 2011;2(105):105. DOI: 10.3389/fmicb.2011.00105

30. Ng VH, Cox JS, Sousa AO, MacMicking JD, McKinney JD. Role of KatG catalase-peroxidase in mycobacterial pathogenesis: countering the phagocyte oxidative burst. *Mol Microbiol.* 2004;52(5):1291-1302. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2004.04078.x
31. Cachat J, Deffert C, Hugues S, Krause K-H. Phagocyte NADPH oxidase and specific immunity. *Clin Sci (Lond).* 2015;128(10):635-648. DOI: 10.1042/CS20140635
32. Casanova JL AL. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:581-620. DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.081501.125851
33. Lee W-I, Huang J-L, Yeh K-W, Jaing T-H, Lin T-Z, Huang Y-C, et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs). *J Formos Med Assoc.* 2011;110(12):750-758. DOI: 10.1016/j.jfma.2011.11.004
34. Li T, Zhou X, Ling Y, Jiang N, Ai J, Wu J, et al. Genetic and clinical profiles of disseminated bacillus calmette-guerin disease and chronic granulomatous disease in China. *Front Immunol.* 2019;10:73. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00073
35. Berlanga L. Introduction of BCG vaccination in Mexico. *Arch Pediatr Urug.* 1950;21(7):563-564.
36. Santos J. El Programa Nacional de Vacunación: orgullo de México. *Rev Fac Med.* 2002;45(3):142-153. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2002/un023g.pdf>
37. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med.* 2011;8(3):e1001012. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001012
38. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One.* 2009;4(4):e5234. DOI: 10.1371/journal.pone.0005234
39. Zhou Q, Hui X, Ying W, Hou J, Wang W, Liu D, et al. A cohort of 169 chronic granulomatous disease patients exposed to BCG vaccination: a retrospective study from a single center in Shanghai, China (2004-2017). *J Clin Immunol.* 2018;38(3):260-272. DOI: 10.1007/s10875-018-0486-y
40. de Oliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C, Cabral-Marques O, Pereira PV, Schimke LF, et al. Clinical and genotypic spectrum of chronic granulomatous disease in 71 Latin American patients: first report from the LASID Registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(12):2101-2107. DOI: 10.1002/pbc.25674
41. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas-Galicia L, He J, Aksu G, Borges-de Oliveira E, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: a retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):241-248. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.041
42. Pasic S, Minic A, Minic P, Veljkovic D, Lilic D, Slavkovic B, et al. Long-term follow-up and prognosis of chronic granulomatous disease in Yugoslavia: is there a role for early bone marrow transplantation? *J Clin Immunol.* 2003;23(1):55-61. DOI: 10.1023/a:1021952315651
43. Movahedi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, Shahnavaz N, Jandaghi AB, Farhoudi A, et al. Chronic granulomatous disease: a clinical survey of 41 patients from the Iranian primary immunodeficiency registry. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;134(3):253-259. DOI: 10.1159/000078774
44. Kutukculer N, Aykut A, Karaca NE, Durmaz A, Aksu G, Genel F, et al. Chronic granulomatous disease: two decades of experience from a paediatric immunology unit in a country with high rate of consanguineous marriages. *Scand J Immunol.* 2019;89(2):e12737. DOI: 10.1111/sji.12737
45. Koker MY, Camcioglu Y, van Leeuwen K, Kilic SS, Barlan I, Yilmaz M, et al. Clinical, functional, and genetic characterization of chronic granulomatous disease in 89 Turkish patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1156-1163. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.039
46. Gao L-W, Yin Q-Q, Tong Y-J, Gui J-G, Liu X-Y, Feng X-L, et al. Clinical and genetic characteristics of Chinese pediatric patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(3):378-386. DOI: 10.1111/pai.13033
47. Xu H, Tian W, Li SJ, Zhang LY, Liu W, Zhao Y, et al. Clinical and molecular features of 38 children with chronic granulomatous disease in mainland China. *J Clin Immunol.* 2014;34(6):633-641. DOI: 10.1007/s10875-014-0061-0
48. de Jong BC, Onipede A, Pym AS, Gagneux S, Aga RS, DeRiemer K, et al. Does resistance to pyrazinamide accurately indicate the presence of *Mycobacterium bovis*? *J Clin Microbiol.* 2005;43(7):3530-3532. DOI: 10.1128/JCM.43.7.3530-3532.2005
49. Wu J, Wang W-F, Zhang Y-D, Chen T-X. Clinical features and genetic analysis of 48 patients with chronic granulomatous disease in a single center study from Shanghai, China (2005-2015): new studies and a literature review. *J Immunol Res.* 2017;2017:8745254. DOI: 10.1155/2017/8745254
50. Ying W, Sun J, Liu D, Hui X, Yu Y, Wang J, et al. Clinical characteristics and immunogenetics of BCGosis/BCGitis in Chinese children: a 6 year follow-up study. *PLoS One.* 2014;9(4):e94485. DOI: 10.1371/journal.pone.0094485
51. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(3):155-169. DOI: 10.1097/00005792-200005000-00003
52. Hargreaves S, Lönnroth K, Nellums LB, Olaru ID, Nathavitharana RR, Norredam M, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and migration to Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(3):141-146. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.09.009
53. Lee PPW, Chan K-W, Jiang L, Chen T, Li C, Lee TL, et al. Susceptibility to mycobacterial infections in children with X-linked chronic granulomatous disease: a review of 17 patients living in a region endemic for tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(3):224-230. DOI: 10.1097/INF.0b013e31815b494c
54. Aygun D, Koker MY, Nepesov S, Koker N, van Leeuwen K, de Boer M, et al. Genetic characteristics, infectious, and noninfectious manifestations of 32 patients with chronic granulomatous disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(7):540-550. DOI: 10.1159/000507366
55. Kulkarni M, Desai M, Gupta M, Dalvi A, Taur P, Terrance A, et al. Clinical, immunological, and molecular findings of patients with p47(phox) defect chronic granulomatous disease (CGD) in Indian families. *J Clin Immunol.* 2016;36(8):774-784. DOI: 10.1007/s10875-016-0333-y

56. Fattahi F, Badalzadeh M, Sedighipour L, Movahedi M, Fazlollahi MR, Mansouri SD, et al. Inheritance pattern and clinical aspects of 93 Iranian patients with chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol.* 2011;31(5):792-801. DOI: 10.1007/s10875-011-9567-x
57. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, Jaing TH, Lin TY, Huang YC, et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs). *J Formos Med Assoc.* 2011;110(12):750-8.
58. Allen DM, Chng HH. Disseminated *Mycobacterium flavescens* in a probable case of chronic granulomatous disease. *J Infect.* 1993;26(1):83-86. DOI: 10.1016/0163-4453(93)97000-n
59. Ohga S, Ikeuchi K, Kadoya R, Okada K, Miyazaki C, Suita S, et al. Intrapulmonary *Mycobacterium avium* infection as the first manifestation of chronic granulomatous disease. *J Infect.* 1997;34(2):147-150. DOI: 10.1016/S0163-4453(97)92509-3
60. Weening RS, de Boer M, Kuijpers TW, Neefjes VM, Hack WW, Roos D. Point mutations in the promoter region of the CYBB gene leading to mild chronic granulomatous disease. *Clin Exp Immunol.* 2000;122(3):410-417. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01405.x
61. Chusid MJ, Parrillo JE, Fauci AS. Chronic granulomatous disease. Diagnosis in a 27-year-old man with *Mycobacterium fortuitum*. *JAMA.* 1975;233(12):1295-1296. DOI: 10.1001/jama.233.12.1295
62. El-Mokhtar MA, Salama EH, Fahmy EM, Mohamed ME. Clinical aspects of chronic granulomatous disease in upper Egypt. *Immunol Invest.* 2020;22(2-3):1-13. DOI: 10.1080/08820139.2020.1713144
63. Dunogue B, Pilmis B, Mahlaoui N, Elie C, Coignard-Biehler H, Amazzough K, et al. Chronic granulomatous disease in patients reaching adulthood: a nationwide study in France. *Clin Infect Dis.* 2017;64(6):767-775. DOI: 10.1093/cid/ciw837
64. Rawat A, Vignesh P, Sharma A, Shandilya JK, Sharma M, Suri D, et al. Infection profile in chronic granulomatous disease: a 23-year experience from a tertiary care center in North India. *J Clin Immunol.* 2017;37(3):319-328. DOI: 10.1007/s10875-017-0382-x
65. Meshaal S, Hawary RE, Elaziz DA, Alkady R, Galal N, Boutros J, et al. Chronic granulomatous disease: review of a cohort of Egyptian patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(3):279-285. DOI: 10.1016/j.aller.2014.11.003
66. Al-Zadjali S, Al-Tamemi S, Elnour I, AlKindi S, Lapoumeroulie C, Al-Maamari S, et al. Clinical and molecular findings of chronic granulomatous disease in Oman: family studies. *Clin Genet.* 2015;87(2):185-189. DOI: 10.1111/cge.12351
67. Baba LA, Ailal F, El Hafidi N, Hubeau M, Jabot-Hanin F, Benajiba N, et al. Chronic granulomatous disease in Morocco: genetic, immunological, and clinical features of 12 patients from 10 kindreds. *J Clin Immunol.* 2014;34(4):452-458. DOI: 10.1007/s10875-014-9997-3
68. Shalinda Jude Arjuna Fernando, Noorul Mifra Faiz, Shiroma Mangaika Handunnett, Aruna Dharshan De Silva, Wasala Mudiyansele Dhanushka Kumari Dasanayake, Geethani Devika Wickramasinghe, et al. Preliminary study on chronic granulomatous disease in Sri Lanka. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:37. DOI: 10.1186/s13223-018-0264-7
69. Martel C, Mollin M, Beaumel S, Brion JP, Coutton C, Satre V, et al. Clinical, functional and genetic analysis of twenty-four patients with chronic granulomatous disease - identification of eight novel mutations in CYBB and NCF2 genes. *J Clin Immunol.* 2012;32(5):942-958. DOI: 10.1007/s10875-012-9698-8
70. Bakri FG, Martel C, Khuri-Bulos N, Mahafzah A, El-Khateeb MS, Al-Wahadneh AM, et al. First report of clinical, functional, and molecular investigation of chronic granulomatous disease in nine Jordanian families. *J Clin Immunol.* 2009;29(2):215-230. DOI: 10.1007/s10875-008-9243-y
71. Teimourian S, Rezvani Z, Badalzadeh M, Kannengiesser C, Mansouri D, Movahedi M, et al. Molecular diagnosis of X-linked chronic granulomatous disease in Iran. *Int J Hematol.* 2008;87(4):398-404. DOI: 10.1007/s12185-008-0060-0
72. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Suiza: World Health Organization; 2020.
73. Robles-Marhuenda A, Alvarez-Troncoso J, Rodriguez-Pena R, Busca-Arenzana C, Lopez-Granados E, Arnalich-Fernandez F. Chronic granulomatous disease: Single-center Spanish experience. *Clin Immunol.* 2019;211:108323. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108323
74. Campos LC, di Colo G, Dattani V, Braggins H, Kumararatne D, Williams AP, et al. Long-term outcomes for adults with chronic granulomatous disease in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(3):1104-1107. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.034
75. Beghin A, Comini M, Soresina A, Imberti L, Zucchi M, Plebani A, et al. Chronic granulomatous disease in children: a single center experience. *Clin Immunol.* 2018;188:12-19. DOI: 10.1016/j.clim.2017.11.016
76. Raptaki M, Varela I, Spanou K, Tzanoudaki M, Tantou S, Liatsis M, et al. Chronic granulomatous disease: a 25-year patient registry based on a multistep diagnostic procedure, from the referral center for primary immunodeficiencies in Greece. *J Clin Immunol.* 2013;33(8):1302-1309. DOI: 10.1007/s10875-013-9940-z
77. Turul-Ozgür T, Türkkanı-Asal G, Tezcan I, Köker MY, Metin A, Yel L, et al. Clinical features of chronic granulomatous disease: a series of 26 patients from a single center. *Turk J Pediatr.* 2010;52(6):576-581.
78. Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, Gottesman G, Ben-Ari J, Rottem M, et al. Chronic granulomatous disease in Israel: clinical, functional and molecular studies of 38 patients. *Clin Immunol.* 2008;129(1):103-114. DOI: 10.1016/j.clim.2008.06.012
79. Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Broccoletti T, Finocchi A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol.* 2008;126(2):155-164. DOI: 10.1016/j.clim.2007.09.008
80. Carnide EG, Jacob CA, Castro AM, Pastorino AC. Clinical and laboratory aspects of chronic granulomatous disease in description of eighteen patients. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(1):5-9. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00225.x
81. Barese C, Copelli S, Zandomeni R, Oleastro M, Zelazko M, Rivas EM. X-linked chronic granulomatous disease: first report of mutations in patients of Argentina. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26(10):656-660. DOI: 10.1097/01.mph.0000139455.29962.be
82. Oh H-B, Park JS, Lee W, Yoo SJ, Yang JH, Oh S-Y. Molecular analysis of X-linked chronic granulomatous disease in five unrelated Korean patients. *J Korean Med Sci.* 2004;19(2):218-222. DOI: 10.3346/jkms.2004.19.2.218

83. Liese J, Kloos S, Jendrossek V, Petropoulou T, Wintergerst U, Notheis G, et al. Long-term follow-up and outcome of 39 patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr.* 2000;137(5):687-693. DOI: 10.1067/mpd.2000.109112
84. Hasui M. Chronic granulomatous disease in Japan: Incidence and natural history. The Study Group of Phagocyte Disorders of Japan. *Pediatr Int.* 1999;41(5):589-593. DOI: 10.1046/j.1442-200x.1999.01129.x
-

ORCID

Beatriz García, 0000-0001-9420-6840; Ximena León-Lara, 0000-0002-8087-9419; Sara Espinosa, 0000-0003-4859-3151; Lizbeth Blancas-Galicia, 0000-0002-3861-8864

Statistical methods for effect size analysis

Métodos estadísticos para el análisis del tamaño del efecto

Mario Enrique Rendón-Macías,¹ Irma Susana Zarco-Villavicencio,² Miguel Ángel Villasís-Keever³

Abstract

Informing in the studies about the effect size of an intervention or the impact of the factor(s) about an outcome, allows better decision-making for the application of the results in clinical practice. This article presents different methods to analyze the effect size, which can be through direct or indirect statistical methods. Within the direct methods, there's the difference in means between groups and the difference of absolute or relative frequencies. Among the indirect methods, Cohen's "d" family (which are based on standard deviation values), the "r and R²" family, measures of association (e.g. OR, RR, HR), and impact measures (e.g. NNT) are shown. The decision to use any of these methods depends on the objectives of the study and the measuring scale that is used to assess the results, as well as the data distribution. In order to enhance the understanding of the methods described in this article, examples are included, and the need to include level of precision (e.g. confidence intervals) is highlighted, along with the clinical decision thresholds for a better interpretation.

Key words: Effect size; Mean difference, Cohen's "d"; Association measures; Clinical decision

Resumen

Informar en los estudios sobre el tamaño del efecto de una intervención o del impacto de factor(es) sobre un desenlace, permite tomar mejores decisiones para la aplicación de los resultados a la práctica clínica. En este artículo se presenta la manera de analizar el tamaño del efecto, lo cual puede ser mediante métodos estadísticos directos o indirectos. Dentro de los métodos directos, se encuentra la diferencia de promedios entre grupos y la diferencia de frecuencias absolutas o relativas. Dentro de los métodos indirectos se muestran los índices de la familia de "d" de Cohen (que se basan en valores de desviación estándar), la familia de "r y R²", medidas de asociación (RM, RR, HR) e impacto (NNT). La decisión del uso de cualquiera de los métodos descritos, depende de los objetivos del estudio, la escala de medición usada para evaluar los resultados y la distribución de los datos. Para facilitar la comprensión, se incluyen ejemplos y se resalta la necesidad de incluir los diferentes estadísticos con su nivel de precisión (ej. intervalos de confianza), junto con los umbrales clínicos de decisión, a fin de mejorar su interpretación.

Palabras clave: Tamaño del efecto; Diferencia de promedios; d de Cohen; Medidas de asociación; Decisión clínica

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

²Instituto de Investigación en Psicología Clínica y Social A. C., Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Coordinación de Investigación Médica, Ciudad de México, México

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

Recibido: 20-junio-2021

Aceptado: 23-junio-2021

DOI: 10.29262/ram.v658i2.949

Introducción

La investigación clínica ha permitido mejorar las condiciones de salud de la humanidad, lo cual se puede observar porque cada vez tenemos más personas longevas o por mejoría en la calidad de vida de pacientes con enfermedad.

Lo anterior se ha logrado por la incorporación en la práctica clínica de hallazgos de la investigación, tanto de medidas preventivas como de intervenciones terapéuticas. Para llevar a cabo la incorporación de los resultados de estudios, se requieren de ciertos factores, tales como el diseño apropiado (por ejemplo, ensayos clínicos aleatorizados para evaluación de intervenciones terapéuticas), los criterios de selección de los participantes, el tamaño de muestra, la consistencia de los resultados en diferentes estudios (es decir, que la mayoría coincidan del posible beneficio), así como el tamaño del efecto.

El tamaño del efecto se refiere a la diferencia de los resultados en la(s) variable(s) de resultado (*outcomes*) que se obtiene(n) entre los grupos que se estudian. De manera tradicional, esta diferencia se evalúa mediante la prueba de significancia estadística de la hipótesis nula (SEHN), lo que en inglés esto se ha denominado *null hypothesis significance testing* (NHST).¹ Todo lo cual, se puede resumir como la interpretación del valor de *p*, después de aplicar pruebas estadísticas como chi cuadrada, prueba de *t* Student, análisis de varianza, etcétera.

Sin embargo, SEHN solo mide la probabilidad condicional a la veracidad de la hipótesis nula de los datos observados (o más extremos), resumidos con una prueba estadística. Esto se calcula con muestras hipotéticas, con igual número de individuos repetidos infinitamente y asumiendo tengan distribución gaussiana o normal. Esto mismo, se puede expresar como la evidencia contra la hipótesis nula;^{1,2} de tal manera que si la evidencia es tan extrema, o con un nivel crítico (en general, con una $p < 0.05$), se rechaza la hipótesis de nulidad, aceptando la posibilidad de una relación o asociación entre los fenómenos de estudio.² Si bien, la inferencia que se adopta (con el valor de *p*), es la posibilidad de que haya una magnitud diferente entre grupos, esto no es real ya que, al aplicar los resultados de investigaciones en la práctica clínica habitual, probablemente no se observarán los mismos resultados de los estudios. Por lo tanto, tiene implicaciones para tomar decisiones en el ámbito clínico, social y económico.

Para evitar el problema de SEHN, en las últimas décadas ha surgido el interés en cómo demostrar la magnitud de la diferencia. Así surge el “tamaño del efecto” (*effect size*).^{1,2,3} Tal es el interés de esta información que, en la actualidad, diversas revistas científicas en el área de la salud solicitan mostrar el tamaño del efecto, como requisito para publicar los resultados de un estudio científico.⁴ De ahí que, el objetivo del presente artículo es informar los índices más usados para determinar el tamaño del efecto. Para facilitar la comprensión, en cada índice expuesto se incluyen ejemplos, ade-

más se proporcionan ligas a programas estadísticos en línea de acceso libre (Anexo) para realizar los cálculos estadísticos pertinentes de los resultados mostrados en los ejemplos. Los lectores interesados en las fórmulas específicas, las pueden consultar en referencias bibliográficas.^{2,3,5,6,7}

Índices para calcular el tamaño de efecto

Podemos clasificar a los índices de tamaños de efecto en dos grandes grupos: directos e indirectos, según la naturaleza de la medición de la variable de resultado (Figura 1).

I. Tamaño de efecto mediante valores directos

Estos índices comparan resultados entre dos o más grupos, de acuerdo con su escala de medición (cuantitativa o cualitativa) para que su interpretación sea clara y sencilla. El tamaño o magnitud del efecto se comprueba mostrando la lejanía de los promedios entre grupos, ajustado por su varianza, o bien, por la diferencia en las frecuencias absolutas o porcentuales.

Cuando no hay diferencia entre grupos (datos muy similares o se traslapan), la magnitud es igual a “cero” (es decir, el valor nulo). Pero, dado que los datos entre grupos pudieran tener variación —relacionado con el tamaño de muestra—, el tamaño de efecto deberá calcularse junto con su intervalo de confianza a 95 % (IC 95 %) para estimar su precisión.^{8,9,10}

Por otro lado, aunque uno pudiera aceptar que un tamaño de efecto es estadísticamente significativo, también se debe tener en cuenta el umbral de decisión clínica.^{8,11} Es decir, a fin de estar en posición de aplicar los resultados de un estudio en la práctica clínica, el intervalo de confianza del tamaño del efecto debería estar por arriba de ese umbral clínico establecido.⁸

Por lo anterior, cuando se presenta un tamaño de efecto en medidas con valor directo es necesario establecer los siguientes dos puntos:

- Si el tamaño del efecto mostrará una diferencia de promedios correspondiente a una medida cuantitativa, o bien, a una relativa (proporción o porcentaje)
- Cuál o cuáles son los valores umbrales de significancia clínica.

Esto último es determinado por la utilidad planteada de los resultados. Schultz *et al.*¹² sugieren cuatro posibles juicios de decisión para considerar puntajes umbrales clínicamente significativos:

- Cuando los individuos regresan a su funcionamiento normal, o bien, experimenten cambio significativo en los síntomas.
- Cuando el efecto represente cambios en la calidad de vida de los pacientes.
- Cuando los cambios sean importantes para la sociedad.
- Si el resultado impacta en la vida de los pacientes.

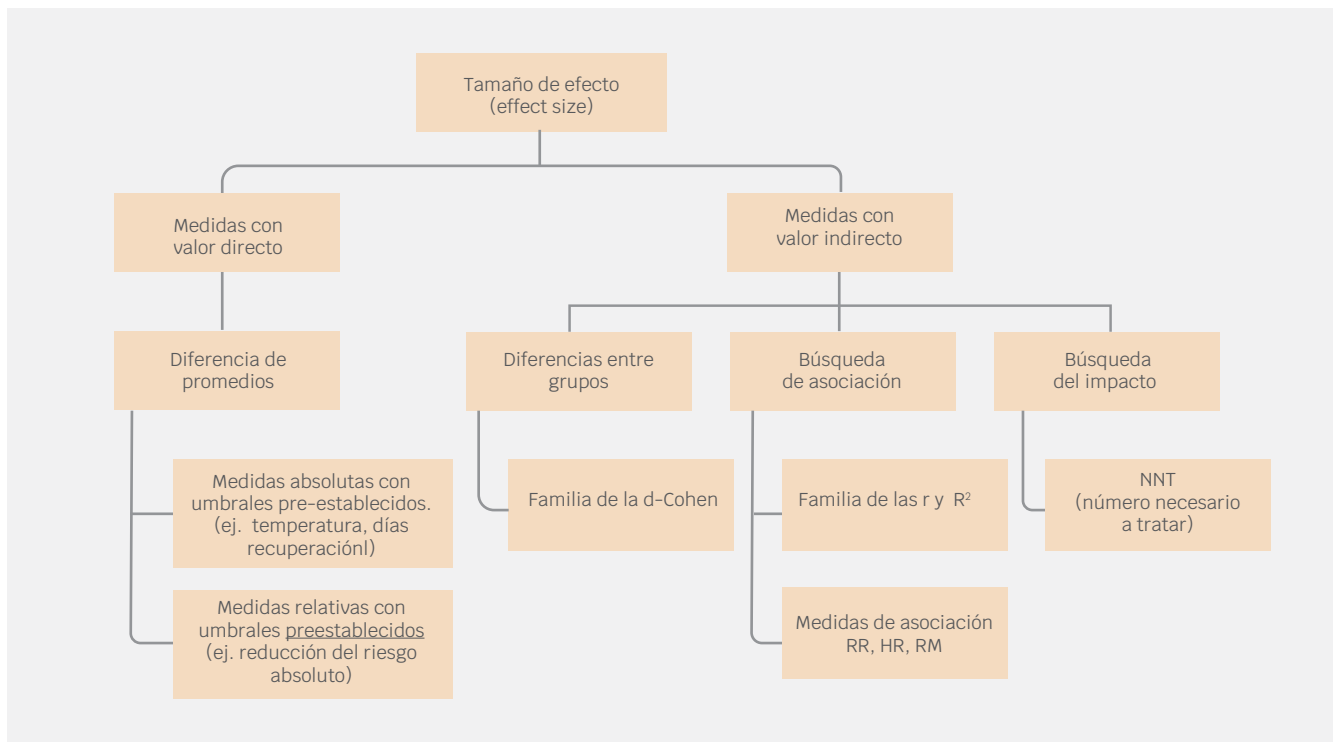


Figura 1. Tipos de estimadores para determinar el tamaño del efecto. RR = riesgo relativo, HR = hazard ratio, RM = razón de momios

Ejemplo e interpretación

A) Tamaño de efecto por diferencia de promedios

En un estudio se deseaba determinar el beneficio de usar probióticos de manera oral en pacientes con urticaria crónica. Se estudiaron a 30 individuos con dieta adicionada con probióticos y 30 con placebo. El efecto se midió con el número de ronchas presentes después de cinco días de tratamiento. El promedio del número de ronchas antes del estudio era 55 ± 4 , tanto en el grupo experimental (probióticos) como en el control (placebo). Posterior a los cinco días de tratamiento, el promedio de lesiones en el grupo experimental fue de 15 ± 2 lesiones y 25 ± 3 para el control.

Para interpretar adecuadamente este resultado se necesita (Figura 2):

- Determinar si el objetivo del estudio fue una superioridad (mayor eficacia) del tratamiento experimental sobre el control, de equivalencia (el efecto es similar al grupo control), o bien, de no inferioridad (el efecto no es menor que lo observado en el grupo control).
- Establecer el umbral clínico para determinar la eficacia. Los autores desean que el tratamiento impacte de manera importante a los pacientes; así, determinaron que después del tratamiento, tener 10 lesiones menos que el grupo control sería clínicamente significativo.

- Calcular la diferencia encontrada (tamaño del efecto) y su precisión (IC 95 %). Utilizando un calculador en línea (MedCalc for Windows, versión 19.4, Ostend, Belgium [Anexo]), encontramos que la diferencia entre los promedios de los grupos fue de 10 lesiones (IC 95 % = 8-11).

Para contrastar las ventajas del tamaño de efecto con la prueba de SEHN, usamos t de Student para grupos independientes; el valor obtenido fue de 15.9 (58 gL), por lo que $p < 0.0001$. Con esta información uno puede concluir que la diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa. Sin embargo, al analizar el tamaño del efecto y de acuerdo con el IC 95 %, los datos obtenidos del valor inferior (8 lesiones menos), está por debajo del umbral de significancia clínica (10 lesiones), por lo tanto, aunque el tratamiento con probióticos parece ser benéfico, el tamaño del efecto no es contundente.⁸ De esta forma, si se decide adoptar este tratamiento, entonces el médico debe anticipar que, aunque habrá mejoría, no todos los pacientes tendrán el mismo efecto terapéutico.

B) Tamaño de efecto por diferencia de proporciones

En este mismo estudio, los autores incrementaron el número de pacientes por grupo para evaluar la seguridad del uso de probióticos. Se analizaron 120 pacientes por grupo para comparar la frecuencia de diarrea (efecto secundario) entre el

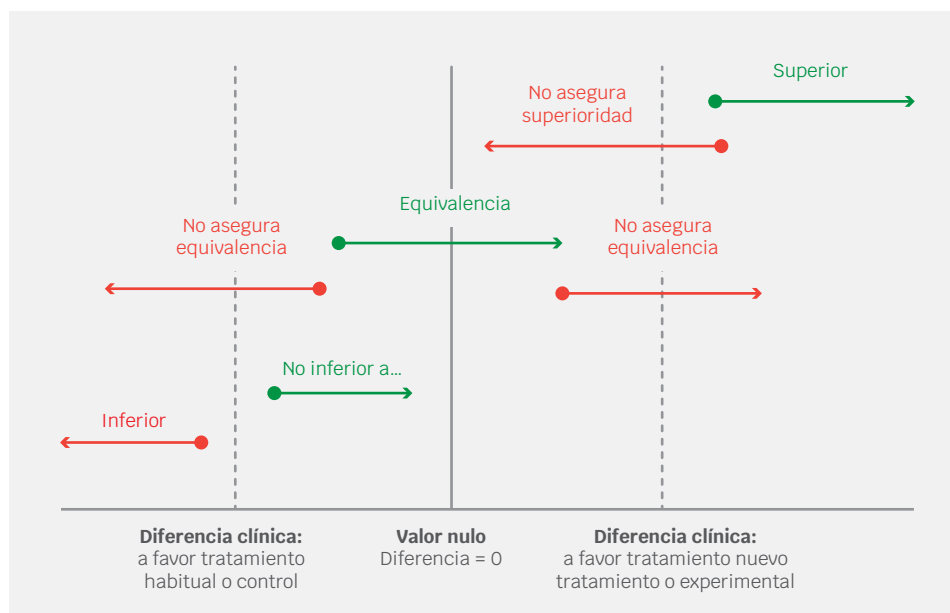


Figura 2. Análisis de resultados, basado en el tamaño del efecto (diferencia de promedios o porcentaje) para estudios de tratamiento según el objetivo: superioridad, equivalencia o no inferioridad.

grupo experimental y el control. Para comparar entre los dos tratamientos, se utilizó como índice a la *diferencia en riesgo absoluto* (RRA).^{13,14} Para esta variable, los autores apostaban que no habría diferencia en la incidencia de diarrea entre los dos grupos, lo cual corresponde a una hipótesis de *equivalencia* (Figura 2). Como era poco probable que no hubiera casos de diarrea (diferencia igual a cero), consideraron que habría equivalencia si la diferencia entre las incidencias se mantenía en un intervalo de -5% a $+5\%$ (umbrales).

En los resultados se observó que en el grupo experimental, 18/120 pacientes (15 %) presentaron diarrea y 12/120 (10 %) del grupo control. De esta forma, la diferencia es de 5 % (20 % menos 15 %), es decir, hubo mayor porcentaje de diarrea en el grupo experimental (IRA o incremento en el riesgo absoluto).¹⁵

Con la prueba SHEN, mediante χ^2 cuadrada el valor fue de 0.95 (1 gl), $p = 0.32$, con lo cual se establece que no hay diferencia estadísticamente significativa entre grupos, por lo que se pudiera concluir que los probióticos no incrementan la frecuencia de diarrea. Sin embargo, el IC 95 % de la diferencia (del tamaño del efecto) varía de -3% (más diarrea en el grupo placebo) a 15% (más diarrea en el grupo de probióticos). Por lo anterior, no es posible comprobar la hipótesis de equivalencia, porque es más probable la ocurrencia de episodios de diarrea en el grupo experimental (Figura 2).

II. Tamaño de efecto mediante valores indirectos

En cualquier investigación, la manera de evaluar o medir el fenómeno en estudio depende de la naturaleza o forma de medición de la(s) variable(s) de resultado. Cuando se desea evaluar fenómenos complejos (en contraste con datos precisos como la presión arterial, el peso corporal o los resultados

de estudios de laboratorio), se pueden utilizar instrumentos que incluyen dominios o múltiples variables, en los cuales incorporan criterios, que en muchas ocasiones son subjetivos.¹⁶ Este tipo de mediciones son comunes en la investigación médica (ej. escalas pronósticas), en psicología (ej. escalas de depresión), o en estudios económicos (ej. escalas de calidad de vida). Estos instrumentos tienen métricas donde los resultados se expresan en la dirección (a favor o en contra) de cómo ocurre un fenómeno, o también por los cambios que se presentan al otorgar una intervención. En estos escenarios, el tamaño de efecto se establece de *manera estandarizada* (ver más adelante), por lo que la evaluación del tamaño del efecto será indirecta.^{3,9,16,17,18}

Existen múltiples estimadores indirectos para determinar cuán diferentes son los promedios estandarizados entre dos o más grupos; los más utilizados son los conocidos como familia de “*d*” de Cohen. En el Cuadro 1 se señalan los más usados y los requisitos para su empleo.^{3,7,16,19}

Para usar este tipo de estadísticos se requieren dos o más grupos a comparar, que las variables tengan escala de medición cuantitativa, y que los datos tengan distribución normal. Al igual que con los métodos directos, entre más alejados los valores entre los grupos, se puede afirmar que la diferencia es significativa. Para definir qué tan grande es esa distancia, en lugar de usar los promedios de los grupos, se utilizan las desviaciones estándar (de ahí el término, *estandarizada*) para establecer la diferencia entre los grupos, lo que representa qué tan variable son los resultados obtenidos de cada grupo. Así, entre más grande es la desviación estándar, menos significativo son los resultados y viceversa.

Para interpretar el estadístico “*d*” de Cohen, puede ocurrir que sea igual a “0”, lo que significa que no hay diferencia

Con lo anterior, podemos aseverar que el índice de Cohen ofrece más información que sólo la comparación de promedios, ya que analiza la variabilidad entre grupos, lo cual sin duda ayudará para identificar, en su caso, la conveniencia de usar una intervención en la práctica clínica habitual.

Otro beneficio que tiene utilizar valores estandarizados, es poder hacer la comparación de los resultados con distintos instrumentos. Para esto, ahora asumamos que, en el mismo estudio, se evaluó el nivel de esfuerzo para respirar de manera subjetiva en una escala de siete puntos (0, sin esfuerzo, a 7, máximo esfuerzo). Los autores deseaban también establecer si el medicamento mejoraba el esfuerzo respiratorio. En los 50 pacientes con el medicamento A, el promedio del esfuerzo fue de 3 ± 1.5 , mientras que en el grupo control fue de 5 ± 1 . Nuevamente, la diferencia puntual es de 2 unidades menos para el grupo experimental. Cuando se analiza con la prueba de t Student, el valor es de 7.8 (98 gl), $p = 0.0001$, por lo que los autores pueden rechazar la hipótesis nula y afirmar que el medicamento reduce el esfuerzo para respirar. Mientras que con el cálculo de “d” Cohen, la comparación entre grupos del esfuerzo respiratorio es de 1.56 (IC 95 % = 0.93-2.2), que se interpreta como un tamaño de efecto grande o muy grande.

Con esta última información y, a pesar que las unidades de medición no son similares, al comparar los resultados del tamaño de efecto indirecto de la disnea (IC 95 % = 0.21-1.36), el medicamento parece tener mayor impacto sobre la sensación de la fuerza requerida para respirar que con la sensación de disnea. Esto no pudo haber sido observado si solamente se hubiera tenido el análisis de la comparación de los promedios de grupos, ya que la diferencia fue de dos puntos para ambos.

Otra forma de comprender la diferencia mediante el análisis del efecto indirecto es con el coeficiente Cohen U3, el cual se le conoce como medida de no superposición. Compara el porcentaje de una población que supera la mitad superior de los casos, con un grupo de contraste (comparador). El valor va de 0.5 o 50 % a 1.0 o 100 %. El efecto es importante si es superior a 0.7 o 70 % y es mucho mejor si es mayor a 90 % (Figura 4). En el ejemplo que estamos empleando, el esfuerzo respiratorio con el valor inferior del IC 95 %, el resultado es de 0.93 o 93 % y para la disnea de 0.79 o 79 %. Con estos datos, la interpretación es que, con ambos instrumentos de medición, el medicamento A es superior al placebo, pero la magnitud del efecto parece ser mejor evaluada con el esfuerzo respiratorio.

B) Porcentaje de solapamiento o coeficiente de solapamiento (OVL)

Este estadístico expresa el porcentaje de superposición de las distribuciones de dos grupos (Figura 5). Entre más grande es el valor (mayor solapamiento), el tamaño del efecto es menor y viceversa. En nuestro ejemplo, el esfuerzo respiratorio tuvo un valor de 0.44 o 44 % y la evaluación de la disnea de 0.67 o 67.0 %.

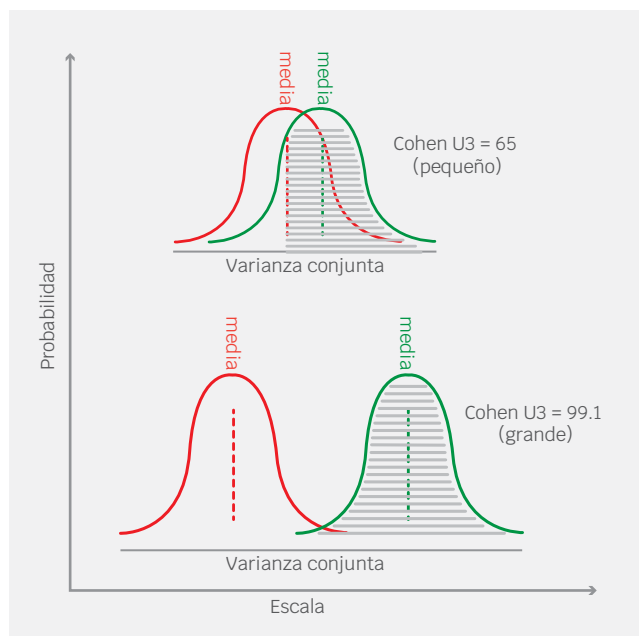


Figura 4. Cohen U3 o medida de no superposición, donde se toma el porcentaje de una población (verde) que supera la mitad superior de los casos de otra población (roja), equivale al área gris. Gráfico superior, efecto U3 pequeño; gráfico inferior, efecto U3 grande (50 a 100 %).

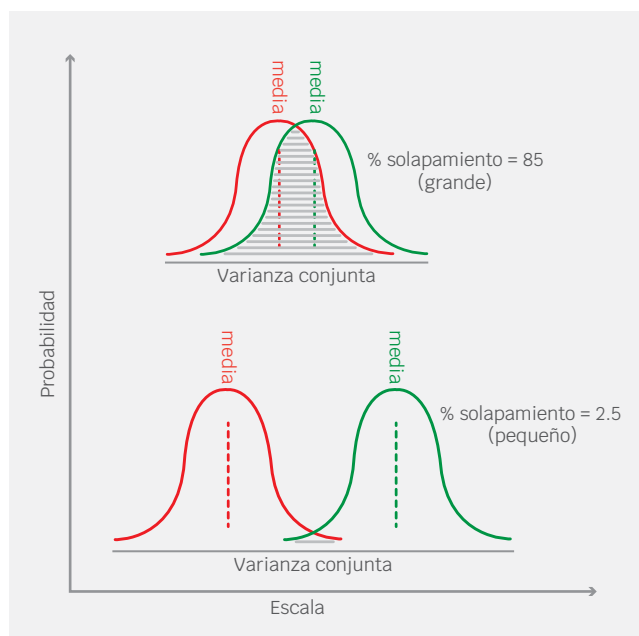


Figura 5. Porcentaje de solapamiento (OVL). La medida de superposición corresponde al área gris. El efecto es pequeño cuando el solapamiento es grande (gráfico superior). El efecto es grande cuando el solapamiento es pequeño (gráfico inferior).

C) Probabilidad de superioridad (P_{sup})

También conocido como tamaño de efecto en lenguaje común (CL), área bajo la curva del receptor operante (AUC), o A por su versión no paramétrica. En caso que la intervención en estudio tenga beneficio, entonces se considera como la probabilidad que una persona seleccionada al azar en el grupo experimental tenga una puntuación más alta, en comparación a la probabilidad de otra persona seleccionada al azar en el grupo control. En el caso de la evaluación de la percepción del esfuerzo respiratorio, este fue de 0.86 o 86 % y para la evaluación de la disnea de 0.71 o 71 %. Con estos datos, también se comprueba que el medicamento A es superior al placebo.

III. Tamaño del efecto indirecto para medidas de asociación^{18,21}

En la medición de la fuerza de asociación se utilizan dos familias: la familia de las “r”, así como las medidas de asociación para variables nominales. La familia de las “r” podemos considerarlas en dos grupos: *medidas de variabilidad asociada* y *medidas de variabilidad explicada*. Las primeras son los coeficientes de correlación (siendo las más conocidas, r de Pearson, rho de Spearman, Phi, Eta² y el coeficiente biseccional). Estos coeficientes miden la variabilidad conjunta de dos variables. En general, van de +1.0 (una medida aumenta con igual fuerza como la otra) a -1.0 (una medida aumenta, con igual fuerza con la otra que disminuye), pasando por el “0”, donde no hay efecto de una sobre la otra.

La interpretación puede ser diferente de acuerdo al contexto; en estudios de ciencias básicas, valores cercanos a +1.0 a -1.0 se requieren para hablar de que existe una fuerte asociación o que el tamaño de la asociación es significativo. En campos como la sociología o psicología, valores de “r” alrededor de +0.5 o -0.5 pueden ser importantes. Cohen propuso la siguiente escala: efectos pequeños valores de 0.1 a 0.29, medianos de 0.3 a 0.49, grandes de 0.5 a 0.69 y muy grandes ≥ 0.7 .²⁰ Para determinar la amplitud del coeficiente se recomienda calcular su IC 95 %.

Las medidas de variabilidad explicadas evalúan la relación entre dos o más variables, considerando la dependencia de una a otra, asumiendo que el cambio de la primera dictará cambios en la otra. Los coeficientes más usados son el R² y los pseudo R², que van de 0 a 1.0. Los valores pueden ser totales, si se calculan tomando todas las variables estudiadas como un conjunto, o bien, ser emitidas en R² parciales, donde se analiza la asociación de cada variable de manera independiente. Los valores de 0.04 a 0.24 son considerados efectos pequeños, de 0.25 a 0.63 como medianos y ≥ 0.64 como grandes.¹⁷

Medidas de asociación clinico-epidemiológica.

Este tipo de indicadores de la magnitud del efecto fueron presentados en un artículo previo en esta revista.¹⁵ Incluyen el riesgo relativo (RR), la razón de hazard (HR) o razón de tasas

de incidencia y la razón de momios (RM). Se usan para evaluar asociación de factores de riesgo para el desarrollo de un evento desfavorable (o desenlace), como una enfermedad o una complicación. Se interpretan como cuántas veces es más probable un resultado, relacionado con una exposición determinada.

Valores > 1.0 se consideran asociados con el evento; mientras que los < 1.0 se consideran preventivos o protectores para el desarrollo del evento. Entre más alejados del 1.0, los valores serán más significativos o trascendentes; así, entre más cerca del cero (< 0.5), entonces podemos afirmar que este factor definitivamente es preventivo. Por el contrario, cuando los valores son > 3.0 , se asocian fuertemente con el riesgo (o daño) para que se presente una enfermedad.^{8,14,21,22,23,24} Sin embargo, la interpretación clínica depende del contexto de la asociación, dado que valores pequeños como 1.2 pueden ser importantes en campos de Salud Pública porque incrementan 20 % el riesgo a la aparición de algún resultado no deseado. Por ejemplo, este 20 % puede significar la aparición de alguna enfermedad en un número importante de personas, entre mayor sea el tamaño de la población.

IV. Tamaño del efecto indirecto en medidas de impacto

Un estimador usado en efectos de tratamiento es el número necesario para tratar (NNT).¹⁴ Esta medida de impacto va de 1 a infinito, siendo valores < 5 indicativos de alta eficacia del tratamiento a considerar. Se calcula con la recíproca de la diferencia de riesgos (1/RRA).¹⁵

En el estudio de urticaria crónica que ya comentamos, asumamos que en el grupo con probióticos 25/30 (83.3 %) pacientes lograron eliminar sus lesiones contra 12/30 (40 %) en el grupo control. La prueba de chi cuadrada es de 10.15 (1 gl), $p = 0.0014$, lo cual se interpreta, que el uso de probióticos es mejor. Con estos mismos datos, el NNT es de 2.3, es decir, por cada dos pacientes tratados con probióticos, se logra que se cure uno más que lo observado en el grupo placebo. El IC 95 % es de 1.5 a 4.6, con lo cual el tamaño del efecto es muy significativo,²⁵ por lo que estaríamos en la posición de recomendar el uso de probióticos.

Conclusiones

Las medidas de tamaño de efecto buscan dar información sobre la magnitud, distancia o asociación encontrada entre grupos, de acuerdo al efecto de intervenciones o efectos de factores relacionados con desenlaces. Bien seleccionados permiten traducir los resultados en decisiones clínicas o epidemiológicas útiles, comparar resultados entre estudios, planear estudios posteriores y explicar fenómenos de forma más sencilla.

En esta revisión no agotamos todos los estimadores de tamaño de efecto sugeridos en la literatura, sino solo los más utilizados. Los mostrados se basan en estadística clásica o frecuentista, por lo que también se invita a conocer las propuestas para medir el tamaño de efecto mediante estadística bayesiana.^{26,27}

Anexo

Fuentes para los cálculos

Social Science Statistics-Effect Size Calculators
<https://www.socscistatistics.com/effectsize>



Psychometrica- Computation of Effect Sizes
https://www.psychometrica.de/effect_size.html



GraphPad-t Test Calculator
<https://www.graphpad.com/quickcalcs/ttest2/>



Psychologist-Interpreting Cohen's d Effect Size
<https://rpsychologist.com/cohend/>



Referencias

- Cohen HW. P values: use and misuse in medical literature. *Am J Hypertens.* 2011;24(1):18-23. DOI: 10.1038/ajh.2010.205
- Sullivan GM, Feinn R. Using effect size-or why the p value is not enough. *J Grad Med Educ.* 2012;4(3):279-282. DOI: 10.4300/JGME-D-12-00156.1
- Kelley K, Preacher KJ. On effect size. *Psychol Methods.* 2012;17(2):137-152. DOI: 10.1037/a0028086
- Alhija FN-A, Levy A. Effect size reporting practices in published articles. *Educ Psychol Measurment.* 2009;69(2):245-265. DOI: 10.1177/0013164408315266
- Grissom RJ, Kim JJ. *Effect sizes for reseach: univariate and multivariate application.* Segunda edición. Inlgaterra: Taylor & Francis Group; 2012.
- Ventura-León J. Otras formas de entender la d de Cohen. *Rev Evaluar.* 2018;18(3):73-78. DOI: 10.35670/1667-4545.v18.n3.22305
- Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol.* 2013;4:863. DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00863
- Martínez-Ezquerro JD, Riojas-Garza A, Rendón-Macías ME. Significancia clínica sobre significancia estadística. Cómo interpretar los intervalos de confianza a 95. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(4):477-486. DOI: 10.29262/ram.v64i4.334
- Nakagawa S, Cuthill IC. Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2007;82(4):591-605. DOI: 10.1111/j.1469-185X.2007.00027.x
- Silva-Ayçaguer LC, Suárez-Gil P, Fernández-Somoano A. The null hypothesis significance test in health sciences research (1995-2006): statistical analysis and interpretation. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10:44. Disponible en: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-10-44>
- O'Brien SF, Yi QL. How do I interpret a confidence interval? *Transfusion.* 2016;56(7):1680-1683. DOI: 10.1111/trf.13635
- Schulz R, O'Brien A, Czaja S, Ory M, Norris R, Martire LM, et al. Dementia caregiver intervention research: in search of clinical significance. *Gerontologist.* 2002;42(5):589-602. DOI: 10.1093/geront/42.5.589
- Schechtman E. Odds ratio, relative risk, absolute risk reduction, and the number needed to treat--which of these should we use? *Value Health.* 2002;5(5):431-436. DOI: 10.1046/J.1524-4733.2002.55150.x
- Kraemer HC, Kupfer DJ. Size of treatment effects and their importance to clinical research and practice. *Biol Psychiatry.* 2006;59(11):990-996. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.09.014
- Rendón-Macías ME, García H, Villasis-Keever M. 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.
- Peterson SJ, Foley S. Clinician's guide to understanding effect size, alpha level, power, and sample size. *Nutr Clin Pract.* 2021;36(3):598-605. DOI: 10.1002/ncp.10674

17. Pek J, Flora DB. Reporting effect sizes in original psychological research: a discussion and tutorial. *Psychol Methods*. 2018;23(2):208-225. DOI: 10.1037/met0000126
18. Maher JM, Markey JC, Ebert-May D. The other half of the story: effect size analysis in quantitative research. *CBE Life Sci Educ*. 2013;12(3):345-351. DOI: 10.1187/cbe.13-04-0082
19. Selya AS, Rose JS, Dierker LC, Hedeker D, Mermelstein RJ. A practical guide to calculating Cohen's f^2 , a measure of local effect size, from PROC MIXED. *Front Psychol*. 2012;3:111. DOI: 10.3389/fpsyg.2012.00111
20. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull*. 1992;112(1):155-159. DOI: 10.1037//0033-2909.112.1.155
21. Ialongo C. Understanding the effect size and its measures. *Biochem Med (Zagreb)*. 2016;26(2):150-163. DOI: 10.11613/BM.2016.015
22. Grzybowski A, Mianowany M. Statistics in ophthalmology revisited: the (effect) size matters. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(7):e885-e888. DOI: 10.1111/aos.13756.
23. Lininger M, Riemann BL. Statistical primer for athletic trainers: using confidence intervals and effect sizes to evaluate clinical meaningfulness. *J Athl Train*. 2016;51(12):1045-1048. DOI: 10.4085/1062-6050-51.12.14
24. Calin-Jageman RJ. The new statistics for neuroscience majors: thinking in effect sizes. *J Undergrad Neurosci Educ*. 2018;16(2):E21-E25.
25. Bender R. Calculating confidence intervals for the number needed to treat. *Control Clin Trials*. 2001;22(2):102-110. DOI: 10.1016/s0197-2456(00)00134-3
26. Kelter R. Analysis of Bayesian posterior significance and effect size indices for the two-sample t-test to support reproducible medical research. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1):88. Disponible en: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-020-00968-2>
27. Kelter R. Simulation data for the analysis of Bayesian posterior significance and effect size indices for the two-sample t-test to support reproducible medical research. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):452. DOI: 10.1186/s13104-020-05291-z

ORCID

Miguel Ángel Villasís-Keever, 0000-0002-8566-0811; Mario Enrique Rendón-Macías, 0000-0001-7310-6656; Irma Susana Zarco-Villavicencio, 0000-0002-1881-0031

Anaphylaxis sugammadex-induced in a pediatric patient

Anafilaxia por sugammadex en paciente pediátrico

Juana Bautista Joyanes-Romo,¹ Ana Isabel Navarro-Abad,² José Miguel Urrea-Ardanaz,² Óscar González-Jiménez,¹ Alberto Palacios,¹ Jaime Vinicio Meneses-Sotomayor,¹ Marta Pascual,³ Ma. de Gracia Villanueva,³ Davinia Garrido,⁴ Ana Joyanes,⁵ Pedro Ángel Galindo-Bonilla¹

Abstract

Introduction: Sugammadex is a cyclodextrin that reverses neuromuscular blockade, especially of rocuronium. The occurrence of anaphylaxis produced by its use is of 1:1000 and 1:20000; it is observed mainly in subjects of Asian origin.

Case report: A 9-year-old boy of Asian origin who, after the administration of sugammadex, immediately manifested an episode of anaphylaxis, which was reverted by using adrenaline and antihistamines. The serum tryptase at two hours was 27.7 µg/L; at 6 weeks, it was 3 µ/L. The sugammadex 100 mg/mL skin test was positive. The basophil activation test was positive with sugammadex 20 mg/mL.

Conclusion: The temporal relationship between the administration of the drug, the clinical manifestations, the elevation of tryptase, and the diagnostic tests performed, disclosed the episode of anaphylaxis associated with hypersensitivity to sugammadex.

Key words: General anesthesia; Sugammadex; Anaphylaxis; Basophil activation test; Pediatrics

Resumen

Introducción: Sugammadex es una ciclodextrina que revierte el bloqueo neuromuscular, especialmente de rocuronio. La incidencia de anafilaxia producida por su uso es de 1:1.000 y 1:20.000, se observa principalmente en sujetos de origen asiático.

Reporte de caso: Niño de 9 años, de raza asiática que tras la administración de sugammadex, inmediatamente manifestó un episodio de anafilaxia, la cual revirtió con el uso de adrenalina y antihistamínicos. La triptasa sérica a las 2 h fue de 27.7 µg/L; a las 6 semanas fue 3 µg/L. La prueba cutánea a sugammadex 100 mg/mL fue positiva. La prueba de activación de basófilos fue positiva con 20 mg/mL sugammadex.

Conclusión: La relación temporal de la administración del medicamento, las manifestaciones clínicas, la elevación de la triptasa y las pruebas diagnósticas realizadas, identificaron el episodio de anafilaxia asociado con hipersensibilidad por sugammadex.

Palabras clave: Anestesia general; Sugammadex; Anafilaxia; Prueba de activación del basófilo; Niños

¹Hospital General Universitario de Ciudad Real, Sección de Alergia, Ciudad Real, España

²Hospital General Universitario de Ciudad Real, Inmunología, Ciudad Real, España

³Hospital General Universitario de Ciudad Real, Servicio de Anestesia, Ciudad Real, España

⁴Departamento de Enfermería, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

⁵Universidad de La Laguna, Escuela de Medicina, Tenerife, España

Correspondencia: Juana Bautista Joyanes-Romo.
jjoyanesromo@gmail.com

Recibido: 21-02-2021

Aceptado: 2021-07-25

DOI: 10.29262/ram.v658i2.876

Introducción

Sugammadex (SG) es una γ -ciclodextrina que se usa para revertir el efecto de los bloqueadores neuromusculares aminoesteroides, con mayor afinidad por el rocuronio (RC). En comparación con la neostigmina, revierte el bloqueo rápida y predeciblemente, con pocos efectos secundarios de tipo colinérgicos. Encápsula al RC al disminuir sus niveles plasmáticos, esto crea un gradiente negativo y hace que difunda desde la unión neuromuscular hacia el plasma.¹

SG es ampliamente utilizado en Japón, sin embargo, recientemente se ha observado un incremento en el número de casos de hipersensibilidad.² Al menos dos estudios informaron de hipersensibilidad y anafilaxia inducida por SG^{1,3} con una incidencia de hipersensibilidad del 5 % y de anafilaxia del 0.3 % después de usar una dosis única.³ Una encuesta mundial realizada entre marzo de 2016 y mayo de 2017 arrojó una incidencia estimada de anafilaxia de 1:1.000-1:20.000.⁴

El mecanismo exacto de esta hipersensibilidad es desconocido. Las ciclodextrinas pueden sensibilizar fácilmente ya que se emplean en la fabricación de productos alimenticios y cosméticos. Los estudios de Min¹ y Kam⁵ no pudieron establecer una correlación entre la hipersensibilidad y niveles séricos de triptasa, pruebas cutáneas (PC) o anticuerpos inmunoglobulina (Ig) E o IgG específicos de SG. Se ha propuesto que el complejo RC-SG en sí mismo puede provocar una reacción alérgica debido a un cambio en sus propiedades inmunológicas.⁶

Presentamos un caso de anafilaxia por SG en un niño de origen chino, donde las PC y la prueba de activación de basófilos (PAB) fueron determinantes para establecer el diagnóstico.

Caso clínico

Niño de 9 años de origen chino con historial de padecer rinoconjuntivitis estacional, sin alergias a medicamentos, ni otros antecedentes de interés. Al realizarle una apendicectomía y tras la administración de 2 mg/kg de SG para revertir el efecto bloqueador del RC, presentó hipotensión, broncoespasmo, enrojecimiento facial y edema de los labios y los párpados. Las manifestaciones revirtieron rápidamente con el uso de adrenalina intramuscular y antihistamínicos. Durante la cirugía, se le había administrado: paracetamol, ketorolaco, amoxicilina/ácido clavulánico, ondansetron, dexametasona, metilprednisolona, midazolam, propofol, fentanilo, RC y SG. En ese momento se le realizó una determinación de triptasa sérica (19.4 μ g/L) y a las dos horas (27.7 μ g/L).

A las 6 semanas se realizó la siguiente evaluación alérgica: determinación de IgE total (23.3 kU/L) y triptasa sérica (3 μ g/L), prueba de punción cutánea e intradermoreacción según técnica habitual y prueba de exposición controlada con aquellos fármacos usados en el acto perianestésico con los que se podían hacer. Asimismo, se realizó un PAB con la ampolla de SG (Bridion® 100 mg/mL a una concentración de 20 mg/mL), con RC (Esmerón® 10 mg/mL) y con su

mezcla 1:1, utilizando el kit comercial Glycotope de Biotechnology con lectura por citometría de flujo FacScan de Beeton Dickinson según técnica descrita,⁷ se considera activación positiva cuando encontramos más de un 15 % de señal.

Los resultados de la prueba de punción cutánea fueron positivos para SG 100 mg/mL (6 \times 5 mm) y mezcla 1:1 SG/RC (5 \times 4), y negativos para RC 10 mg/mL. Histamina 5 \times 5 mm.

El PAB con SG 20 mg/mL resultó positivo y negativo con RC 10 mg/mL y con mezcla 1:1 de SG/RC.

Las PC y las pruebas de exposición con el resto de los medicamentos fueron negativos y con buena tolerancia a los mismos.

La Figura 1 muestra los resultados de las pruebas de prick a RC y SG.

Discusión

En los niños, una recuperación rápida de la anestesia se puede acompañar de tos, laringoespasmo e hipoxemia, lo que puede llegar a confundirse con una reacción anafiláctica.⁸ En nuestro paciente, el nivel elevado de triptasa de forma inmediata y a las dos horas, las PC positivas y el PAB mostraron que el paciente había presentado un episodio de anafilaxia asociado con hipersensibilidad a SG.

En los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad tras la administración de SG, las reacciones descritas más frecuentemente son erupción cutánea (80 %), hipotensión (60 %), taquicardia (53 %) o desaturación (47 %).¹ Los pacientes tratados con SG en comparación con neostigmina, presentan una incidencia menor de efectos adversos como bradicardia, náuseas, vómitos y signos generales de parálisis residual posoperatoria, sin embargo, presentan una incidencia mayor de anafilaxia.²

Al comparar la incidencia de anafilaxia entre Japón y Reino Unido, al ser más frecuente su aparición en pacientes de origen asiático, se plantearon la posibilidad de que exista una predisposición a presentar anafilaxia por SG en asiáticos.² Nuestro paciente es un niño de raza asiática.

Se han observado reacciones alérgicas durante la primera administración de SG con PAB falsamente positivo cuando la ampolla de SG ha sido expuesta a la luz, lo que sugiere que un compuesto desnaturalizado sea el responsable de la hipersensibilidad.⁹ Nosotros tuvimos especial cuidado en proteger la ampolla de SG antes de realizar las PC y el PAB. Otra posibilidad de que pueda aparecer anafilaxia tras la primera administración, sería que los pacientes se hubieran sensibilizado previamente a ciclodextrinas contenidas en alimentos o cosméticos.¹⁰ Este podría ser el origen de la sensibilización en nuestro paciente.

Se ha descrito que el complejo SG-RC puede provocar la respuesta alérgica debido a un cambio conformacional en un paciente que no es alérgico a los componentes por separado.⁶ En nuestro caso, el PAB con una mezcla de SG-RC fue nega-

tivo en el límite de positividad, mientras que fue positivo con SG exclusivamente, las PC fueron positivas con SG, pero negativas con la combinación, lo que indica que el fármaco implicado en la anafilaxia fue SG. Durante el acto perianestésico se utilizan múltiples medicamentos que pueden ser la causa de la reacción anafiláctica; vale la pena mencionar que con algunos de ellos no se pueden hacer pruebas de exposición por razones obvias (relajantes musculares, inductores de la anestesia, entre otros). En nuestro caso descartamos la participación del resto de medicamentos en el origen de la anafilaxia. En España, se informó de un paciente adulto con anafilaxia inducida por SG diagnosticada por la clínica y las pruebas cutáneas; en nuestro caso, además, realizamos un PAB que apoyó el diagnóstico. Otros estudios han comunicado casos de pacientes con hipersensibilidad a SG en los que demostraron la utilidad del PAB.^{2,9}

Conclusión

Presentamos un episodio de anafilaxia asociado con SG en un niño de origen asiático. Donde las PC y el PAB fueron determinantes para confirmar el diagnóstico. Destacamos el PAB como técnica diagnóstica en sospecha de alergia a SG al evitar la realización de pruebas in vivo, con el riesgo que esto representa para el paciente.



Figura 1. Prueba de punción cutánea con sugammadex (S) a 100 mg/mL. Con rocuronio (E) a 10 mg/mL, suero salino (-) e histamina (+) a 10 mg/mL.

Referencias

1. Min KC, Bondiskey P, Schulz V, Woo T, Assaid C, Yu W, et al. Hypersensitivity incidence after sugammadex administration in healthy subjects: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth.* 2018;121(4):749-757. DOI: 10.1016/j.bja.2018.05.056
2. Orihara M, Takazawa T, Horiuchi T, Sakamoto S, Nagumo K, Tomita Y, et al. Comparison of incidence of anaphylaxis between sugammadex and neostigmine: a retrospective multicentre observational study. *Br J Anaesth.* 2020;124(2):154-163 DOI: 10.1016/j.bja.2019.10.016
3. Savic L, Savic S, Hopkins PM. Sugammadex: the sting in the tail? *Br J Anaesth.* 2018;121(4):694-697. DOI: 10.1016/j.bja.2018.07.014
4. Jabaley CS, Wolf FA, Lynde GC, O'Reilly-Shah V. Crowdsourcing sugammadex adverse event rates using an in-app survey: feasibility assessment from an observational study. *Ther Adv Drug Saf.* 2018;9(7):331-342. DOI: 10.1177/2042098618769565
5. de Kam PJ, Nolte H, Good S, Yunan M, Williams-Herman DE, Burggraaf J, et al. Sugammadex hypersensitivity and underlying mechanisms: a randomised study of healthy nonanaesthetised volunteers. *Br J Anaesth.* 2018;121(4):758-767. DOI: 10.1016/j.bja.2018.05.057
6. Baldo BA. Anaphylaxis caused by sugammadex- rocuronium inclusion complex: what is the basis of the allergenic recognition? *J Clin Anesth.* 2019;54:48-49. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.10.017
7. Urra JM, Pérez-Lucendo I, Extremera A, Feo-Brito F, Alfaya T. The Method for selecting basophils might be determinant in the basophil activation test in patients with mastocytosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(1):65-67. DOI: 10.18176/jiaci.0442
8. Shen X, Hu C, Li W. Tracheal extubation of deeply anesthetized pediatric patients: a comparison of sevoflurane and sevoflurane in combination with low-dose remifentanyl. *Paediatr Anaesth.* 2012;22(12):1179-1184. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2012.03906.x
9. Yamada T, Suzuki T, Murase R, Nagata H, Kosugi S. Anaphylactic reactions to native and light-exposed sugammadex suggested by basophil activation test: a report of 2 cases. *AA Pract.* 2018;11(7):181-183. DOI: 10.1213/XAA.0000000000000774
10. Soria A, Motamed C, Gaouar H, Chemam S, Amsler E, Francès C. Severe reaction following sugammadex injection: hypersensitivity? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(5):382. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol22issue5/8-20.pdf>

ORCID

Juana Bautista Joyanes-Romo, 0000-0002-4719-8291; Ana Isabel Navarro-Abad, 0000-0002-4861-5704; José Miguel Urra-Ardanaz, 0000-0003-3059-7429; Oscar González-Jiménez, 0000-0003-4798-154X; Alberto Palacios, 0000-0002-7180-8539; Jaime Vinicio Meneses-Sotomayor, 0000-0002-9452-3317; Marta Pascual, 0000-0002-9677-0792; Ma. de Gracia Villanueva 0000-0003-0071-7629; Davinia Garrido, 0000-0003-2700-4565; Ana Joyanes, 0000-0002-3365-4129; Pedro Ángel Galindo-Bonilla, 0000-0002-1296-6748

Basophil activation test as a helpful tool for the diagnostic and treatment of a case of anaphylaxis due to a preparation of depot testosterone

La prueba de activación de basófilos como ayuda para el diagnóstico y tratamiento de la anafilaxia asociada a un preparado de testosterona

Felipe Santos-Vicente,¹ Margarita Latasa-Eceizabarrena,¹ Juan Luis Estrada-Rodríguez,¹ Begoña Pérez,² María Luisa Sanz-Larruga³

Abstract

Introduction: In many cases of drug allergy, it is necessary to do in vitro test, for several reasons. BAT (basophil activation test) is a very useful weapon in these cases. In many iv. or im. depot preparations, the culprit of the allergic reaction is an excipient, and not the main component.

Case report: A 37-year-old male, suffering from a Klinefelter syndrome needed treatment with a preparation of undecanoate of testosterone (Reandron). With the last administered dose, he suffered an anaphylactic shock with Kounis syndrome. The patient declined any in vivo studies, so we thought of BAT as a possibility for the diagnosis. The results were remarkable, showing a very high positivity to castor oil.

Conclusions: This is the second case in the world of anaphylaxis to a preparation of Testosterone, and the first one with the castor oil (also called Cremophor or Kolliphor) as responsible. El BAT was essential for the diagnosis and ulterior treatment of this patient. This is the first time, that this study with BAT, has been done with a Testosterone preparation.

Key words: Testosterone, Basophil activation test, Cremophor, Kolliphor, Anaphylaxis

Resumen

Introducción: En muchos casos de alergia a medicamentos, es necesario realizar pruebas in vitro por diversos motivos. La PAB (prueba de activación de basófilos) es un arma útil en estos casos.

Reporte de caso: Se trata de un hombre de 37 años en tratamiento con undecanoato de testosterona relacionado a síndrome de Klinefelter; que al momento de la última administración de la dosis, el paciente sufrió un choque anafiláctico acompañado de síndrome de Kounis. Por la necesidad de seguir con el tratamiento con testosterona, decidimos recurrir a la PAB para el diagnóstico, y los resultados fueron concluyentes, se documentó positividad al aceite de ricino.

Conclusiones: A nivel mundial, este es el segundo caso de anafilaxia asociado a undecanoato de testosterona y el primero donde el aceite de ricino ha sido el responsable. La PAB se hizo necesaria para el diagnóstico y el posterior tratamiento de este paciente.

Palabras clave: Testosterona, Prueba de activación de basófilos, Anafilaxia

¹Complejo Hospitalario de León, Servicio de Alergología, León, España

²Complejo Universitario de León, Servicio de Endocrinología, León, España

³Clínica Universitaria de Navarra, Departamento de Alergología, Pamplona, España

Correspondencia: Felipe Santos-Vicente.
fsantos@saludcastillayleon.es

Recibido: 08-07-2020

Aceptado: 30-04-2021

DOI: 10.29262/ram.v65i2.783

Introducción

Los preparados a base de testosterona depot en pacientes que requieren terapia con esta hormona, han supuesto una ventaja sobre las formulaciones tradicionales de testosterona, ya que proporcionan una concentración de componentes sanguíneos más constante, mejor farmacocinética y mayor durabilidad y estabilidad, con un menor número de inyecciones.¹

Existen diferentes preparados depot de testosterona como propionatos, cipionatos o undecanoatos. El undecanoato de testosterona es un preparado utilizado en la actualidad por sus propiedades farmacodinámicas.

En este estudio describimos un caso de anafilaxia asociado al uso de undecanoato de testosterona. La prueba de activación de basófilos (BAT, *basophil activation test*, resultó ser de gran ayuda.

BAT es una prueba *in vitro*, con resultados muy prometedores en alergia medicamentosa y alimentaria. También se ha utilizado en estudios de sensibilización a veneno de himenópteros y con látex. No es muy frecuente su uso en alergia por varias causas: logísticas, económicas, formación. En resumen, consiste en la incubación de los basófilos a diferentes diluciones, tanto del paciente con el fármaco o alimento sospechoso, como de individuos control, para determinar el grado de activación de los basófilos utilizando diferentes marcadores de superficie específicos (expresión CD 63 o CD 203c) o internos P-p38MAPK. El resultado se mide por citometría de flujo, mediante anticuerpos monoclonales específicos acoplados a un fluorocromo. La activación se puede producir por mecanismos IgE dependientes o IgE independientes.²

En alergia medicamentosa, su uso se ha validado con agentes bloqueadores neuromusculares, antibióticos betalactámicos, medios de contraste iodados, clorhexidina, gelatina o carboximetilcelulosa. Pero se está ampliando día a día su uso a antiinflamatorio no esteroideos (AINE), Omeprazol, Cremofor, heparinas, coloides, sales de platino, colorantes, coloides, hialuronidasa, etcétera.

Existen todavía varios inconvenientes para su uso: coste económico, saber concentración óptima del medicamento, umbrales de positividad, solubilidad del fármaco, manejo de la muestra y condiciones de preincubación. Como tantas veces en medicina, las situaciones se van solventando con la experiencia de uso. Sus indicaciones principales pueden ser revisadas en el EAACI position paper de 2015.³

Reporte de caso

Se trata de un hombre de 37 años de edad, con síndrome de Klinefelter. Desde los 20 años de edad está en tratamiento con un inyectable de 1000 mg/4 mL de testosterona. Cada mL contiene 250 mg de undecanoato de testosterona, que corresponden a 157.9 mg de testosterona. Como excipientes contiene benzoato de bencilo y aceite de ricino refinado.

Con la última dosis ministrada, inmediatamente manifestó prurito y eritema generalizado, prurito palmo-plantar

y orofaríngeo, angioedema palpebral y labial, disnea, crisis comicial y dolor torácico, seguido de mareo y pérdida de conciencia; por lo que ameritó asistencia por los servicios de emergencia. En un electrocardiograma se observaron alteraciones del segmento ST, en conjunto a una elevación de las enzimas musculares cardíacas; el diagnóstico fue infarto agudo de miocardio secundario a choque anafiláctico (síndrome de Kounis tipo II).

El paciente requería seguir tratándose con testosterona, según las indicaciones de su médico tratante del servicio de endocrinología, de ahí surgió la necesidad del estudio alérgico. El paciente, dada la gravedad del cuadro sufrido, declinó a que se le realizaran pruebas *in vivo*. Esto ocurre con frecuencia en episodios de anafilaxia severa asociados a alimentos o medicamentos y los alergólogos entonces nos servimos únicamente de métodos *in vitro*. La concentración sérica de IgE total fue 97 UI/m; la triptasa basal estuvo dentro de la normalidad; la IgE específica contra la semilla de ricino fue negativa.

Contactado el laboratorio fabricante de la testosterona, conseguimos muestras por separado de los tres componentes: undecanoato de testosterona, aceite de ricino refinado y benzoato de bencilo. Decidimos realizar BAT.

Los resultados que obtuvimos tras incubar los basófilos del paciente con los diversos componentes del fármaco vienen reflejados en el Cuadro 1.

Los resultados se pueden expresar en porcentaje de basófilos activados respecto del total o a veces mediante gráficas de

Cuadro 1. Resultados de la prueba de activación de basófilos

	Número de basófilos	% de activación	
Control negativo	151	9.3	
Control positivo	84	82.1	
Benzoato de bencilo	1/100	260	0.0
	1/1000	238	6.7
	1/10000	226	10.2
Aceite de ricino	1/100	356	0.3
	1/1000	284	84.9
	1/10000	202	80.2
Testosterona undec.	20 ng/mL	143	0.0
	2 ng/mL	257	11.7
	0.2 ng/mL	264	11.7

% activación: porcentaje de basófilos respecto al total, que responde a un determinado estímulo y se activa.

Expresión del marcador CD63.

puntos, según las subpoblaciones que determinan los marcadores activados. En nuestro caso lo expresamos en porcentaje.

El resultado fue muy sorprendente y clarificador: hubo una masiva activación de los basófilos, tras la incubación con aceite de ricino, a diferentes diluciones, siendo negativo el estudio para los otros dos componentes del preparado inyectable, (testosterona y benzoato de bencilo), y lógicamente también negativo para los controles negativos realizados. Siempre se usa un control negativo y un control positivo en el estudio.

A raíz de estos hallazgos, nos pusimos en contacto con el servicio de endocrinología para valorar otras posibilidades para el paciente y seguir tratamiento con testosterona. Al principio, y para ver la tolerancia, dada la gravedad del cuadro inicial, el paciente se trató con parches de testosterona (propionato de testosterona: 50 mg/5 g de gel). Lo toleró sin problemas, pero lógicamente esta no es una solución muy útil en la práctica clínica y decidimos administrar un preparado im. de 250 mg clopentilfosfonato de testosterona, que tiene como excipientes clorambutol, oleato de etilo y aceite de oliva. El paciente toleró el preparado, y en la actualidad está con administración bimensual.

Discusión

Presentamos un caso clínico de anafilaxia, con síndrome de Kounis tipo II, por un derivado depot de undecanoato de testosterona.

Los excipientes de un producto se usan para dar color, sabor o controlar la estabilidad, duración y solubilidad del principal ingrediente. El aceite de ricino, dentro de sus muchos usos, se utiliza como emulsificante en algunos medicamentos inyectables y proporciona una mayor vida media al producto. El aceite de ricino se ha utilizado como vehículo para hormonas esteroideas durante décadas,⁴ pues prolonga su efecto en relación con las suspensiones acuosas equivalentes, al incrementar los depósitos de las hormonas en el tejido graso. A veces aparece con su nombre tal cual, pero con más frecuencia aparece con el nombre de su aceite vegetal en inglés, *castor oil*, o como aceite purificado: Cremofor (Cremophor). Hoy en día se ha renombrado a Kolliphor.

Hay una gran confusión en los nombres de estos excipientes,⁵ resumiendo: se mezcla el aceite con óxido de etileno. Si

se hace en proporción molar 1:40 aparece el Cremofor RH40 o Kolliphor RH40, también conocido como macroglicerol hidroxistearato o también como PEG-40 *hydrogenated castor oil*. Se usa como excipiente en productos por vía oral (antivirales, antiepilépticos, ciclosporina) o laxantes.

Si la proporción es 1:35 aparece el Cremofor EL o Kolliphor EL, o PEG-35 castor oil o técnicamente macroglicerol ricinoleato. Se usan por vía iv en preparados depot.

Los PEG (polietilenglicoles) se les conoce también como *macrogol*. Con el Cremofor EL (hoy Kolliphor EL), se han descrito reacciones anafiláticas, en medicamentos inyectables como: ciclosporina, antineoplásicos, complejos vitamínicos A, K, y anestésicos generales. Respecto al mecanismo de acción, hay casos descritos con activación del complemento y en otros una vía IgE dependiente.^{6,7,8,9}

En la literatura, solo se tiene conocimiento de un caso de reacción anafiláctica por el uso de un preparado depot de undecanoato de testosterona, donde el responsable fue el benzoato de benzilo.¹⁰ En nuestro caso, el BAT negativo descartó esta posibilidad.

Para el estudio de cuadros de anafilaxia con Cremofor, solo se ha utilizado el TAB como ayuda en el diagnóstico, en otro caso de anafilaxia, con Ciclosporina.

Nosotros confirmamos en este caso la utilidad de esta prueba.

Conclusiones

Por primera vez se describe un caso de anafilaxia asociado a un preparado de undecanoato de testosterona, donde el responsable ha sido el Cremofor.

Lo ideal es realizar tests *in vivo*, pero a veces las circunstancias obligan a buscar métodos *in vitro* como alternativa, sobre todo en el campo de la alergia a medicamentos.

Conflicto de Intereses

Por este estudio no se ha recibido ninguna ayuda ni pública, ni privada, comercial o publicitaria.

Agradecimientos

A las enfermeras del Servicio de Alergología por su tiempo y dedicación: Chelo, Marta, Begoña y Rosana.

Referencias

1. Schubert M, Minneman T, Hübler D, Rouskova D, Christoph A, Oettel M, et al. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5429-5434. DOI: 10.1210/jc.2004-0897
2. Hausmann OV, Gentinetta T, Bridts CH, Ebo DG. The basophil activation test in immediate -type drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29:555-66. DOI: 10.1016/j.iac.2009.04.011
3. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy.* 2015;70:1393-1405. DOI: 10.1111/all.12698
4. Riffkin C, Huber R, Keysser CH. Castor oil as a vehicle for parenteral administration of steroid hormones. *J Pharm Sci.* 1964;53:893-395. DOI: 10.1002/jps.2600530809
5. Reiner R, Breynaert C, Dens A-C, et al. Allergic reactions to polyethoxylated castor oil derivatives: A guide to decipher confusing

- names on pharmaceutical labels. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8::1136-1138. DOI: 10.3892/mmr.2013.1264
6. Caballero ML, Quirce S. Immediate hypersensitivity reactions caused by drug excipients: a literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30:86-100. DOI: 10.18176/jiaci.0476
 7. Dye D, Watkins J. Suspected anaphylactic reaction to Cremophor EL. *Br Med J.* 1980;280:1353. DOI: 10.1136/bmj.280.6228.1353
 8. Hüttel MS, Schou-Olesen A, Stoffersen E. Complement-mediated reactions to diazepam with Cremophor as solvent (Stesolid MR). *Br J Anaesth.* 1980;52:77-79. DOI: 10.1093/bja/52.1.77
 9. Ebo DG, Piel GC, Conraads V, Stevens WJ. IgE-mediated anaphylaxis after first intravenous infusion of cyclosporine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87:243-245. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62234-X
 10. Ong GSY, Somerville CP, Jones TW, Walsh JP. Anaphylaxis triggered by benzyl benzoate in a preparation of depot testosterone undecanoate. *Case Rep Med.* 2012;2012:384054. DOI:10.1155/2012/384054
-

ORCID

Felipe Santos-Vicente, 0000-0003-1493-6152; Margarita Latasa-Eceizabarrena, 0000-0003-1220-0993; Juan Luis Estrada-Rodríguez, 0000-0003-4751-1265; Begoña Pérez, 0000-0001-7174-9658; María Luisa Sanz-Larruga, 0000-0001-6006-4573

Chronic mucocutaneous candidiasis associated with autoimmunity and ectodermal dysplasia. A case report

Candidiasis mucocutánea crónica asociada con autoinmunidad y displasia ectodérmica. Informe de casos

Miguel García-Domínguez,¹ Hiram Felipe Pérez-Ávila,² César Mauricio Rojas-Maruri,³ Ximena León-Lara,⁴ Eduardo Llausás-Magaña,⁵ Carlos García-Bueno,⁶ Lizbeth Blancas-Galicia⁷

Abstract

Introduction: Chronic mucocutaneous candidiasis associated with autoimmunity and ectodermal dysplasia is an inborn error of immunity, characterized by a classic triad (chronic mucocutaneous candidiasis, hyperparathyroidism, and adrenal insufficiency) due to the presence of autoantibodies against different endocrine and non-endocrine organs; and it is predominant in Jews and Finns.

Case report: A 7-year-old girl of European descent and positive consanguinity, with a personal history of recurrent respiratory infections, chronic candidiasis, pseudomembranous colitis, and pancytopenia. The clinical findings raised suspicions of an inborn error of immunity, and the accurate diagnosis of APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy) was made by detecting a pathogenic variant in the AIRE gene through new-generation sequencing technologies.

Conclusion: Nowadays, there is access to new genetic tools to establish an early diagnosis of the different inborn errors of immunity; thus, offering timely treatment and a better prognosis.

Key words: Chronic mucocutaneous candidiasis; APECED; AIRE

Resumen

Introducción: La candidiasis mucocutánea crónica asociada a autoinmunidad y displasia ectodérmica es un error innato de la inmunidad, caracterizado por una triada clásica (candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal) debido a la presencia de autoanticuerpos contra diferentes órganos endocrinos y no endocrinos; predomina en judíos y finlandeses.

Reporte de caso: Mujer de 7 años de edad de ascendencia europea y consanguinidad positiva, con historia personal de infecciones respiratorias de repetición, candidiasis crónica, colitis pseudomembranosa y pancitopenia. Los hallazgos clínicos hicieron sospechar de un error innato de la inmunidad y el diagnóstico preciso de APECED (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*) se realizó al detectar una variante patogénica en el gen AIRE, a través de tecnologías de secuenciación de nueva generación.

Conclusión: Hoy en día, se tiene acceso a nuevas herramientas genéticas para establecer el diagnóstico temprano de los diferentes errores innatos de la inmunidad, así se puede ofrecer un tratamiento oportuno y un mejor pronóstico.

Palabras clave: Candidiasis mucocutánea crónica; APECED; AIRE

¹Hospital Pediátrico de Sinaloa, Departamento de Alergia, Inmunología y Reumatología Pediátrica, Sinaloa, México

²Departamento de Pediatría, Hospital Pediátrico de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México

³Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de Patología, Ciudad de México, México

⁴Instituto Nacional de Pediatría, Departamento de Infectología, Ciudad de México, México

⁵Hospital Pediátrico de Sinaloa, Departamento de Infectología, Culiacán, México, México

⁶Hospital Pediátrico de Sinaloa, Departamento de Gastroenterología, Culiacán, México

⁷Instituto Nacional de Pediatría, Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México

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

Recibido: 2021-01-22

Aceptado: 2021-04-23

DOI: 10.29262/ram.v658i2.862

Introducción

La candidiasis mucocutánea crónica (CMC), asociada con autoinmunidad o displasia ectodérmica (APECED, *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*), también conocida como síndrome poliglandular autoinmune tipo 1, es una enfermedad monogénica autosómica recesiva originada por variantes patogénicas bialélicas en el gen regulador de autoinmunidad (AIRE, *autoimmune regulator*). Su asociación con APECED se describió en cinco pacientes en 1997.^{1,2}

Se encuentra tanto en el grupo IVb como en el grupo X de la clasificación de los errores innatos de la inmunidad (EII) y está caracterizada por la triada de CMC, hipoparatiroidismo crónico e insuficiencia suprarrenal.³ Los síntomas suelen iniciar en la infancia, el diagnóstico se establece con la presencia de dos de los tres componentes clásicos (CMC, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal), incluso la presencia de uno de ellos es suficiente para el diagnóstico, cuando un hermano está afectado previamente.⁴

El 80 a 90 % de casos de APECED se han descrito en Finlandia, Cerdeña y judíos iraníes. Predomina en mujeres (relación mujer/hombre 1.5-2.4:1), la edad de inicio de síntomas es entre los 8-14 años, se diagnostica de los 17-20 años y la consanguinidad se demuestra en 25 a 50 % de los casos. La CMC se presenta en 80 a 90 % de casos, el hipoparatiroidismo en 70 a 80 % y la insuficiencia suprarrenal en 50 a 60 %.^{5,6} La diversidad en las manifestaciones clínicas está mediada por la presencia de autoanticuerpos contra diferentes órganos endocrinos y no endocrinos por lo que los pacientes pueden cursar con hipogonadismo hipergonadotrópico, diabetes tipo 1, tiroiditis autoinmune o disfunción hipofisiaria. Existen manifestaciones menores como: gastritis crónica, hepatitis autoinmune, hipoplasia del esmalte (85.7 %), vitíligo (37.1 %), queratoconjuntivitis (28.6 %), distrofia ungueal (17.1 %), hipertensión arterial de inicio temprano (17.1 %), asplenia (8.6 %) y nefritis tubulointersticial (5.7 %), menos frecuentemente alopecia (17.1 %) y urticaria, neumonitis y disfunción intestinal en 5 a 20 %.^{7,8,9,10,11,12,13}

Presentamos el primer caso de una paciente pediátrica con APECED detectada a través de las tecnologías de secuenciación de nueva generación en México.

Reporte de caso

Niña de 7 años, hija de padres de ascendencia rumana, en quienes se documentó consanguinidad; tiene dos hermanas de uno y nueve años de edad aparentemente sanas y dos tíos paternos con espondilitis anquilosante.

De cinco a siete eventos por año, presentó infecciones respiratorias recurrentes febriles los dos primeros años de vida, y un absceso ungueal recurrente de mano derecha a los dos, tres y cuatro años. Además, candidiasis oral recurrente, úlceras orales y lengua geográfica en uno a dos episodios por año desde los dos años hasta hoy, mejora mientras recibe nis-

tatina oral. Hasta entonces, es talla normal y con peso dentro del percentil de 5 a 10 para la edad.

A los siete años, presentó candidiasis oral, disentería, deshidratación grave y choque hipovolémico. Se documentó neutropenia. Se aisló *Shigella* spp., *Giardia lamblia* e *Hymenolepis nana*. Se trató con cefotaxima, metronidazol y nistatina. Por persistir con evacuaciones con sangre macroscópica, se buscó y detectó cinco días después toxina A y B de *Clostridium difficile*; a través de una colonoscopia, se observó colitis pseudomembranosa y la mucosa colónica ulcerada, en los estudios histopatológicos se observó fusión de criptas, ausencia focal de células caliciformes, infiltración de neutrófilos con destrucción del epitelio glandular, infiltrado linfoplasmocitario (Figura 1). Recibió tratamiento con vancomicina por 7 días con resolución de la sintomatología.

Cinco meses después presentó palidez generalizada, ataque al estado general y fiebre durante dos días; al haber estado en contacto con su madre, quien padeció de la COVID-19, recibió tratamiento a base de azitromicina e ivermectina, con adecuada respuesta. Cuatro semanas después ingresó a urgencias por cefalea, astenia y adinamia; la exploración física mostró alopecia areata (Figura 2A), lengua geográfica (Figura 2B), distrofia ungueal (Figura 2C), úlcera oral y perianal. La biometría hemática resultó con pancitopenia (anemia macrocítica, neutropenia y trombocitopenia), sin embargo, el aspirado de médula ósea fue normal.

Por las diferentes infecciones recurrentes y graves, se sospechó de una inmunodeficiencia primaria (IDP) o secundaria, se reportó detección de VIH, perfil TORCH y VEB negativos; niveles de inmunoglobulinas séricas, complemento y subpoblaciones de linfocitos normales. Ante estos resultados solicitamos una nueva herramienta de diagnóstico genético basada en las tecnologías de secuenciación de nueva generación, específicamente un panel de secuenciación de 407 genes causantes de IDP o EII. Se tomó muestra de saliva y envió para obtención de ADN y secuenciación de genes candidatos. Dos semanas después, el estudio genético reportó variante patogénica homocigótica identificada en el gen AIRE (p.Arg433Alafs*71), con lo que se confirmó el diagnóstico de APECED. Se amplió el abordaje complementario para APECED, se obtuvo positividad para anticuerpos contra el factor intrínseco y niveles de vitamina B12 bajos (Cuadro 1). Se inició tratamiento con vitamina B12, nistatina oral y terbinafina tópica ungueal. Se valoró por oftalmología, otorrinolaringología, estomatología, endocrinología, nefrología y oncología sin evidencia de alteraciones asociadas con APECED en estos sistemas. Ambos padres y la hermana menor resultaron ser portadores heterocigotos de la variante patogénica p.Arg433Alafs*71 en AIRE (Figura 3).

Discusión

Los EII son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que afectan uno o más componentes del sistema inmune,

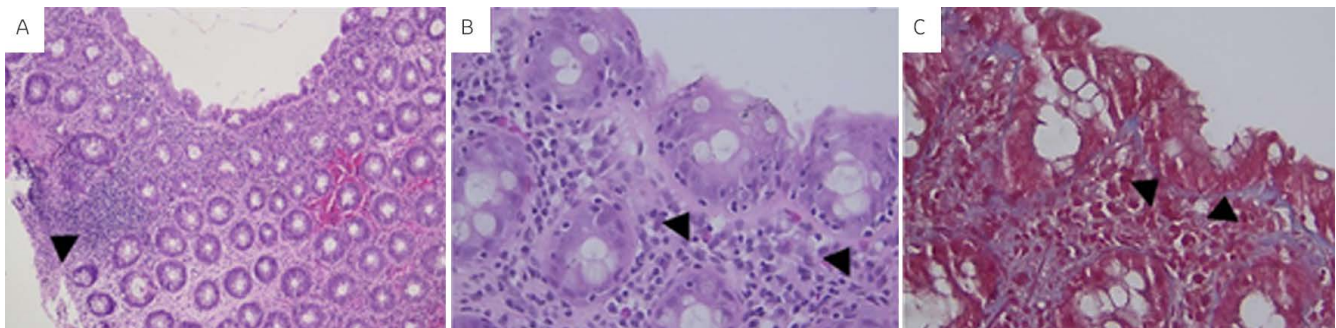


Figura 1. Diferentes cortes histológicos de colon. A) Fotomicrografía que muestra infiltrado inflamatorio interglandular de tipo crónico (aumento 4×). B) Fotomicrografía que muestra la presencia de membrana basal (puntas de flecha) menor de 10 micras (aumento 40×). C) Fotomicrografía (aumento 40×) que muestra tinción de Masson que hace evidente la membrana basal (punta de la flecha).

provocando defectos cualitativos o funcionales caracterizados por infecciones recurrentes, enfermedades autoinmunes, inflamatorias, alérgicas o predisposición a cáncer.¹⁴ A pesar de los importantes avances en los últimos 20 años en la caracterización clínica y molecular de los EII, existen signos de advertencia que se asocian fuertemente con el diagnóstico de EII, como la historia familiar/consanguinidad, uso frecuente de antibióticos intravenosos y retraso en el crecimiento.¹⁵

Hasta ahora, están descritos más de 430 defectos monogénicos por la IUIS actualizada en 2019, englobados en 10 grupos, donde el grupo IVb y X comprenden enfermedades que pueden presentar desórdenes autoinmunes debido a mutaciones monogénicas (gen *AIRE*) o por la presencia de autoanticuerpos (anti interleucina [IL] 17 o IL-22), grupo llamado fenocopias, como el caso APECED.³

La tríada clásica en APECED, se presenta en 25 % de los casos a los 10 años e incrementa de 75 a 99 % a los 50 años. La variante patogénica del gen *AIRE* se reporta en 80 a 95 %

de los casos, mientras que los otros 5 % corresponden a fenocopias.^{5,7,13}

Esta entidad ha permitido esclarecer procesos fundamentales del sistema inmune, en el establecimiento y mantenimiento de la auto tolerancia, variantes patogénicas en el gen *AIRE* se traducen en pérdida del control en los fenómenos autoinmunes. Las diversas hipótesis de la participación normal de *AIRE* incluyen: determinación en la organización del estroma tímico, control de la auto tolerancia en los timocitos, regulación de las respuestas de linfocitos B y T a estímulos antigénicos, inducción de apoptosis de las células parenquimatosas con la potenciación de la presentación cruzada de sus antígenos e inducción de la diferenciación de linfocitos T reguladores.¹⁶ La pérdida de la función de *AIRE* se traduce en una pérdida de la tolerancia inmunitaria central que conduce a la imposibilidad de eliminar linfocitos T autorreactivos en el timo y permite su escape a la periferia.¹⁷



Figura 2. Alopecia areata (A), lengua geográfica (B), distrofia ungueal (C).

Cuadro 1. Hallazgos clínicos y estudios complementarios

Tríada APECED

Endocrinopatía autoinmune: anemia perniciosa.

CMC: candidiasis oral recurrente.

Displasia ectodérmica: distrofia ungueal (cultivo y frotis sin aislamiento).

Alteraciones no endocrinas

Alopecia areata.

Choque séptico de foco abdominal.

Colitis pseudomembranosa (*Clostridium difficile*).

Parasitosis (*Giardia lamblia*, *Hymenolepis nana*, *Blastocystis hominis*).

Neutropenia y trombocitopenia transitorias.

COVID-19 síntomas leves (serología IgM negativa, IgG positiva a SARS-CoV-2).

Estudios endocrinológicos

Anemia perniciosa: anticuerpos anti-factor intrínseco > 200 UR/mL (< 20), folatos > 20 ng/mL (3-20), vitamina B12 < 50 pg/mL (184-1000) (anemia megaloblástica).

Estudios complementarios

Hemoglobina 11.5 g/dL (12-16), hematocrito 33.4 %, volumen corpuscular medio 102 fL (80-100), hemoglobina por glóbulo rojo 34.8 g/dL (32-36), leucocitos $5.900 \times 10^3/\mu\text{L}$ (4.5-10), neutrófilos $3.150 \times 10^3/\mu\text{L}$ (1.5-6), linfocitos $2.200 \times 10^3/\mu\text{L}$ (1.5-6), monocitos $420 \times 10^3/\mu\text{L}$ (0.1-0.9), eosinófilos $140 \times 10^3/\mu\text{L}$ (0.04-0.4), basófilos $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ (0.01-0.1), plaquetas $411 \times 10^3/\mu\text{L}$ (150-450), proteína C reactiva 29 mg/dL (< 0.5), procalcitonina 33.1 ng/mL (< 0.1).

VIH (-), C3 138 mg/dL (88-155), C4 14.6 mg/dL (13-32), IgG 748 mg/dL (633-1.280), IgA 78 mg/dL (33-202), IgM 156 mg/dL (48-207), IgE 2.16 UI/L (< 50), coombs directo (-), anticuerpos antinucleares (-), factor reumatoide (-).

Subpoblaciones de linfocitos: linfocitos totales 1809, CD3⁺ de 71 % con 1281 totales (690-2540), CD4⁺ de 39 % con 706 totales (410-1590), CD8⁺ de 29 % con 522 totales (190-1140), CD19⁺ de 26.48 % con 479 totales (220-1100) CD16/56⁺ de 2 % con 46 totales (90-590).

Anticuerpos anti-transglutaminasa IgA e IgG (-). Anticuerpos anti gliadina IgG e IgA (-). T3L 3.14 pg/mL, T4L 1.27 ng/dL, TSH 2.87 $\mu\text{U/mL}$. FSH 0.782 mUI/mL, LH 0.414 mUI/mL, HbA1c 6 % (4.5-6.3 %).

Anticuerpos anti parietales 8.2 U/mL (< 10), ACTH 20.14 pg/mL (0-46), Cortisol 15.18 $\mu\text{g/dL}$ (5-25), aldosterona 6.53 ng/dL (1.76-23.2).

Defecto genético

p.Arg433Alafs*71

Familiares afectados

Madre, padre y hermana menor (p.Arg433Alafs*71) portadores

Las manifestaciones clínicas dependen de la presencia de autoanticuerpos contra diferentes tejidos endocrinos y no endocrinos, además existen otras manifestaciones autoinmunes menos frecuentes como polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, vasculitis cutánea, anemia hemolítica autoinmune, esclerodermia, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad celiaca.⁸

A pesar de las diversas manifestaciones clínicas, el diagnóstico puede ser difícil por la baja sospecha clínica, además de que suelen aparecer en diferente orden cronológico.

La secuenciación de nueva generación describe una serie de tecnologías de secuenciación moderna, que permiten la secuenciación de millones de pequeños fragmentos de ADN

en paralelo, con análisis bioinformáticos que reconstruyen los fragmentos mapeando lecturas individuales en el genoma humano de una forma rápida y económica. Cada uno de los millones de pares de bases del genoma humano se secuencian varias veces, proporcionando a profundidad datos precisos y una visión de la variación inesperada del ADN, logrando secuenciar el genoma completo (22 000 genes codificados) o áreas de interés específicas con un pequeño número de genes individuales. Es un procedimiento no selectivo y permite descubrir variantes patogénicas completamente nuevas, ayudando a desentrañar la base genética de síndromes inexplicables, o determinar genes causantes de enfermedad con información fenotípica detallada.^{18,19}

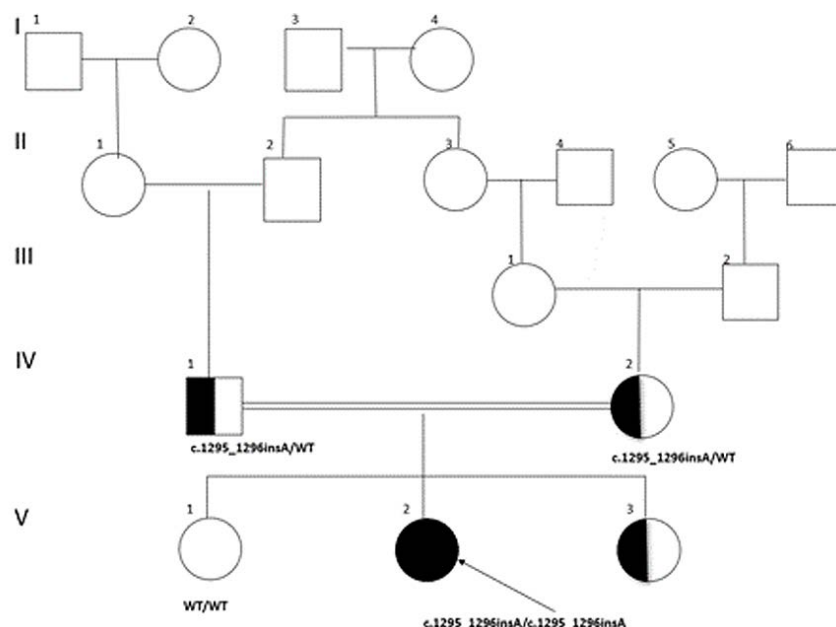


Figura 3. Árbol genealógico.

En los EII, muchos pacientes con evidencia clínica y con estudios inmunológicos ampliados no obtienen un diagnóstico genético específico y la secuenciación de nueva generación es una nueva herramienta que se ha implementado para identificar los genes que causan enfermedad, además de evidenciar la heterogeneidad del fenotipo de variantes patogénicas en un mismo gen (ganancia o pérdida de función, enfermedades autosómicas dominantes con penetrancia variable y mutaciones de *novo*).^{20,21}

En el caso que presentamos, la historia familiar y los hallazgos clínicos nos orientaron hacia un EII que no se pudo identificar con los estudios inmunológicos accesibles, sin embargo, por medio de secuenciación de nueva generación

se logró confirmar el diagnóstico genético que explicaba la clínica de un síndrome descrito previamente.

Conclusión

El número de EII se ha incrementado en los últimos años. A pesar de que el diagnóstico es clínico y apoyado en estudios inmunológicos, el uso de estudios genéticos ayuda a comprender la función inmunológica afectada, así como la identificación del gen mutado puede sugerir la modalidad del tratamiento o terapias dirigidas.

Conflictos de intereses

Sin conflictos de intereses.

Referencias

1. Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet.* 1997;17(4):399-403. doi:10.1038/ng1297-399
2. Bousfiha A, Jeddane L, Ailal F, Al-Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol.* 2013;33(6):1078-1087. DOI:10.1007/s10875-013-9901-6
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):66-81. DOI: 10.1007/s10875-020-00758-x
4. de Martino L, Capalbo D, Improda N, D'Elia F, Di Mase R, D'Assante R, et al. APECED: a paradigm of complex interactions between genetic background and susceptibility factors. *Front Immunol.* 2013;4:331. DOI:10.3389/fimmu.2013.00331
5. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2843-2850. DOI: 10.1210/jc.2005-2611
6. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1049-1055. DOI: 10.1210/jcem.83.4.4682
7. Capalbo D, de Martino L, Giardino G, di Mase R, di Donato I, Parenti G, et al. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: insights into genotype-phenotype correlation. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:353250. DOI: 10.1155/2012/35325071
8. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med.* 2009;265(5):514-529. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02090.x.73

9. Ferre EM, Rose SR, Rosenzweig SD, Burbelo PD, Romito KR, Niemela JE, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight*. 2016;18;1(13):e88782. DOI: 10.1172/jci.insight.88782
10. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). *Horm Metab Res*. 1996;28(7):353-356. DOI: 10.1055/s-2007-979814.
11. Meloni A, Willcox N, Meager A, Atzeni M, Wolff AS, Husebye ES, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1114-1124. DOI: 10.1210/jc.2011-2461
12. Fierabracci A, Pellegrino M, Frasca F, Kilic SS, Betterle C. APECED in Turkey: a case report and insights on genetic and phenotypic variability. *Clin Immunol*. 2018;194:60-66. DOI: 10.1016/j.clim.2018.06.012
13. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, Möll K, Krohn K, Eskelin P, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med*. 2006;3(7):e88782. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030289
14. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Etzioni A, Franco JL, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24-64. Doi: 10.1007/s10875-019-00737-x
15. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. 2014;34(1):10-22. DOI: 10.1007/s10875-013-9954-6
16. Constantine GM, Lionakis MS. Lessons from primary immunodeficiencies: Autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Immunol Rev*. 2019;287(1):103-120. DOI: 10.1111/imr.12714
17. Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy. *J Clin Immunol*. 2015;35(5):463-478. DOI: 10.1007/s10875-015-0176-y
18. Rodríguez-Santiago B, Armengol L. Tecnologías de secuenciación de nueva generación en el diagnóstico pre- y postnatal. *Diagn Prenat*. 2012;23(2):56-66 DOI: 10.1016/j.diapre.2012.02.001
19. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013;98(6):236-238. DOI:10.1136/archdischild-2013-304340
20. Conley ME, Casanova JL. Discovery of single-gene inborn errors of immunity by next generation sequencing. *Curr Opin Immunol*. 2014;30:17-23. DOI: 10.1016/j.coi.2014.05.004
21. Bucciol G, van Nieuwenhove E, Moens L, Itan Y, Meyts I. Whole exome sequencing in inborn errors of immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(6):421-430. DOI: 10.1097/aci.0000000000000398

ORCID

Miguel García Domínguez, 0000-0002-2915-0489; Hiram Felipe Pérez-Ávila, 0000-0001-8332-7671; César Mauricio Rojas-Maruri, 0000-0003-1395-8990; Ximena León-Lara, 0000-0002-8087-9419; Eduardo Llausás-Magaña, 0000-0003-4778-2022; Carlos García-Bueno, 0000-0002-1595-7011; Lizbeth Blancas-Galicia, 0000-0002-3861-8864

The use of the Bayes factor in clinical research of immunology and allergology

El uso del factor Bayes en la investigación clínica de inmunología y alergología

En el número 2 del volumen 67 de Revista Alergia México, se publicó un importante artículo que reportó la existencia de asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la dosis de trimetoprima-sulfametoxazol ($> 160/800$ mg) y las reacciones alérgicas al medicamento en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana, mediante la razón de momios (RM = 12.7).

Se recomienda la replicación de las investigaciones clínicas basadas en las pruebas de significación. Esto es posible mediante la inferencia bayesiana, pues permite reanalizar el hallazgo significativo reportado por Martínez Martínez *et al.*,¹ donde el método del factor de Bayes (FB) es referido como la probabilidad de los datos bajo una hipótesis en relación con la otra (hipótesis nula vs hipótesis alterna).^{2,3} Es decir, que el FB estima la cuantificación de fuerza probatoria en que los datos apoyan a ambas hipótesis para su contraste más allá de la interpretación dicotómica del rechazo o aceptación de la hipótesis nula.^{2,3} La replicación estadística de hallazgos significativos mediante el FB, permite reforzar la credibilidad práctica de artículos del área de inmunología y alergología (investigaciones experimentales, ensayos clínicos, intervenciones y tratamientos), esto se precisa cuando la inferencia bayesiana reporta una evidencia fuerte (concluyente) o superior (FB10 > 10), a partir de la interpretación de clasificación de valores de Jefreys⁴ para el FB: débil, moderado, fuerte muy fuerte y extrema (Cuadro 1).

Para la replicación bayesiana se consideró el tamaño muestral y la conversión del efecto de razón de momios a tamaño de efecto de correlación (r), mediante una calculadora en línea,⁵ cuyo valor de conversión fue $r = 0,574$. Este método considera dos interpretaciones: FB10 (a favor de la hipótesis alternativa) y FB01 (a favor de la hipótesis nula), con un intervalo de credibilidad de 95% (IC 95%). Los resultados obtenidos del FB son FB10 = 42.995 y FB01 = 0.023 e IC 95% = 0.249-0.75, lo cual respaldó el hallazgo significativo reportado por Martínez Martínez *et al.*¹ con una evidencia muy concluyente (fuerte) a favor de la hipótesis estadística alterna (correlación). También se reportaron los parámetros del factor Bayes máximo (maxBF10 = 45.83) para determinar la estabilidad de los resultados, cuyos valores de mayor estimación refuerzan la consistencia de la inferencia bayesiana.

En conclusión, el uso inclusivo de la conversión del tamaño de efecto u otras medidas estadísticas (f , η^2 , d , x^2 , Z) mediante la calculadora de Lenhard y Lenhard⁵ y el FB son un gran aporte metodológico que presenta una implicancia práctica en la toma de decisiones médicas a partir de la confirmación de resultados que sean eficazmente concluyentes y de mayor importancia en el contexto de COVID-19 para futuros artículos de la presente revista.

Cristian Ramos-Vera
ORCID: 0000-0002-3417-5701
Universidad César Vallejo, Facultad de Ciencias de la Salud, Área de Investigación, Lima, Perú
cristory_777@hotmail.com

Recibido: 20-03-2021
Aceptado: 27-04-2021
DOI: 10.29262/ram.v658i2.884



Cuadro 1. Valores de interpretación cuantificable del factor Bayes

> 100	Extrema	Hipótesis alternativa
30 + 100	Muy fuerte	Hipótesis alternativa
10 + 30	Fuerte	Hipótesis alternativa
3.1-10	Moderado	Hipótesis alternativa
1.1-3	Débil	Hipótesis alternativa
1	0	No evidencia
0.3-0.99	Débil	Hipótesis nula
0.29-0.1	Moderado	Hipótesis nula
0.09-0.03	Fuerte	Hipótesis nula
0.03-0.01	Muy fuerte	Hipótesis nula
< 0.01	Extrema	Hipótesis nula

Nota: Creación propia según la escala de clasificación de Jeffreys⁴

Referencias

1. Martínez-Martínez MC, Hernández-Morales MR, Mancilla-Hernández E. Frecuencia de reacciones adversas a sulfametoxazol con trimetoprima y factores de riesgo en pacientes con VIH. *Rev Alerg Mex.* 2020;67(2):96-101. DOI: 10.29262/ram.v67i2.670
2. Ly A, Raj A, Etz A, Gronau QF, Wagenmakers E-J. Bayesian reanalyses from summary statistics: a guide for academic consumers. *Adv Meth Pract Psychol Sci.* 2018; 1(3):367-74. DOI: 10.1177/2515245918779348.
3. Marsmann M, Wagenmakers EJ. Bayesian benefits with JASP. *Eur J Dev Psychol.* 2017; 14(5):545-555. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.11.003
4. Jeffreys H. *Theory of probability.* Oxford: Oxford University Press; 1961.
5. Lenhard W, Lenhard A. Calculation of Effect Sizes. Dettelbach: 2016. Disponible en: https://www.psychometrica.de/effect_size.html