

Prevalencia de eosinofilia en sangre en adultos con EPOC según el punto de corte

Martín Bedolla-Barajas et al.

Causas y tratamiento de anafilaxia en un hospital pediátrico mexicano de tercer nivel

Lina Castaño-Jaramillo et al.

Sensibilización alimentaria y factores asociados con el descontrol del asma en el Valle del Yaqui, México

Diego Hazael Ramírez-Leyva et al.

Prevalencia de urticaria crónica en una unidad médica

Jorge Zamitiz-Hernández et al.

Correlación entre la insuficiencia o deficiencia de los niveles de vitamina D y las interleucinas 1 β y 6

Luis Fernando Zavala-Jonguitud et al.

Participación de la vitamina A en la producción de IgA secretora en el epitelio del tracto respiratorio para la potencial protección de infección por SARS-CoV-2

Francisco Javier Turrubiates-Hernández et al.

Manifestaciones gastrointestinales inflamatorias e infecciosas de la enfermedad granulomatosa crónica

Madelein Toledo et al.

Diagnóstico de angioedema hereditario después de treinta años de manifestaciones clínicas

Luiz Fernando Bacarini et al.

Hematemesis en un neonato con síndrome de Heiner. Reporte de caso

Anai Ortega-Espinosa et al.

Urticaria asociada a COVID-19 en pacientes alérgicos. Serie de casos

Catalina López et al.

CMICA

Presidente

Dr. Eric Andrés Martínez Infante

Vicepresidente

Dr. Elías Medina Segura

Secretaría

Dra. Norma Eugenia Martínez Jiménez

Tesorero

Dr. Martín Bedolla Barajas

Comité Académico

Dra. Sandra Nora González Díaz

Dra. Alejandra Macías Weinmann

Dr. Enrique Rojas Ramos

RAM

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 Keever

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 Buoggermini

Universidad Nacional de Asunción

Dr. Silvio Mario Espínola Velásquez

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e

Inmunología

Dr. Ricardo Meza Britez

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. 3, julio-septiembre 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 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

- 152 Prevalence of blood eosinophilia in adults with COPD according to the cut-off point**
Martín Bedolla-Barajas, Jaime Morales-Romero, Tonantzin Isis Bedolla-Pulido, Miriam Montzerrat Flores-Razo, Marco Antonio Morales, Gustavo Rosales, Kevin Javier Arellano-Arteaga, Beatriz Alejandra Paz-Velarde
- 160 Causes and treatment of anaphylaxis in a Mexican third-level pediatric hospital**
Lina Castaño-Jaramillo, Carla Toledo-Salinas, David Mendoza
- 165 Food sensitization and factors associated with uncontrolled asthma in the Yaqui Valley, Mexico**
Diego Hazael Ramírez-Leyva, Leticia Díaz-Sánchez, María Citlaly Ochoa
- 174 Prevalence of chronic urticaria in a medical unit**
Jorge Zamitiz-Hernández, Rodolfo Celio-Murillo, María Angélica Torres-Reyes, Reynaldo León-Aguilar, Vania Ramírez-González
- 180 Correlation between insufficiency or deficiency of vitamin D levels and interleukins 1 β and 6**
Luis Fernando Zavala-Jonguitud, Juan Carlos Anda, Miguel Guillermo Flores-Padilla, Carla Pérez, José Daniel Juárez-Villa

Review article

- 185 The involvement of vitamin A in the production of secretory IgA in the respiratory epithelium for potential protection against SARS-CoV-2 infection**
Francisco Javier Turrubiates-Hernández, Jorge Hernández-Bello, Edith Oregón-Romero, Guillermo González-Estevez, José Francisco Muñoz-Valle
- 198 Infectious and inflammatory gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease**
Madelein Toledo, Alejandro Campos, Selma Scheffler-Mendoza, Ximena León-Lara, Hiromi Onuma-Zamayoa, Sara Espinosa, Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada, Lizbeth Blancas-Galicia

Clinical case

- 206 Diagnosis of hereditary angioedema after thirty years of clinical manifestations**
Luiz Fernando Bacarini, Ana Luisa Vieira, Mariana Camargo, Tainá Mosca, Wilma Carvalho Neves-Forte
- 209 Hematemesis in a newborn baby with Heiner syndrome. A case report**
Anaí Ortega-Espinosa, Miguel Ángel Martínez-Benaiges, Norma Angélica Rojas-Pineda, Blanca María Morfín-Maciél
- 214 Urticaria associated with COVID-19 in allergic patients. A case series**
Catalina López, Ricardo Cardona

Artículo original

- 152 Prevalencia de eosinofilia en sangre en adultos con EPOC según el punto de corte**
Martín Bedolla-Barajas, Jaime Morales-Romero, Tonantzin Isis Bedolla-Pulido, Miriam Montzerrat Flores-Razo, Marco Antonio Morales, Gustavo Rosales, Kevin Javier Arellano-Arteaga, Beatriz Alejandra Paz-Velarde
- 160 Causas y tratamiento de anafilaxia en un hospital pediátrico mexicano de tercer nivel**
Lina Castaño-Jaramillo, Carla Toledo-Salinas, David Mendoza
- 165 Sensibilización alimentaria y factores asociados con el descontrol del asma en el Valle del Yaqui, México**
Diego Hazael Ramírez-Leyva, Leticia Díaz-Sánchez, María Citlaly Ochoa
- 174 Prevalencia de urticaria crónica en una unidad médica**
Jorge Zamitiz-Hernández, Rodolfo Celio-Murillo, María Angélica Torres-Reyes, Reynaldo León-Aguilar, Vania Ramírez-González
- 180 Correlación entre la insuficiencia o deficiencia de los niveles de vitamina D y las interleucinas 1 β y 6**
Luis Fernando Zavala-Jonguitud, Juan Carlos Anda, Miguel Guillermo Flores-Padilla, Carla Pérez, José Daniel Juárez-Villa

Artículo de revisión

- 185 Participación de la vitamina A en la producción de IgA secretora en el epitelio del tracto respiratorio para la potencial protección de infección por SARS-CoV-2**
Francisco Javier Turrubiates-Hernández, Jorge Hernández-Bello, Edith Oregón-Romero, Guillermo González-Estevez, José Francisco Muñoz-Valle
- 198 Manifestaciones gastrointestinales inflamatorias e infecciosas de la enfermedad granulomatosa crónica**
Madelein Toledo, Alejandro Campos, Selma Scheffler-Mendoza, Ximena León-Lara, Hiromi Onuma-Zamayoa, Sara Espinosa, Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada, Lizbeth Blancas-Galicia

Caso clínico

- 206 Diagnóstico de angioedema hereditario después de treinta años de manifestaciones clínicas**
Luiz Fernando Bacarini, Ana Luisa Vieira, Mariana Camargo, Tainá Mosca, Wilma Carvalho Neves-Forte
- 209 Hematemesis en un neonato con síndrome de Heiner. Reporte de caso**
Anaí Ortega-Espinosa, Miguel Ángel Martínez-Benaiges, Norma Angélica Rojas-Pineda, Blanca María Morfín-Maciél
- 214 Urticaria asociada a COVID-19 en pacientes alérgicos. Serie de casos**
Catalina López, Ricardo Cardona

Prevalence of blood eosinophilia in adults with COPD according to the cut-off point

Prevalencia de eosinofilia en sangre en adultos con EPOC según el punto de corte

Martín Bedolla-Barajas,¹ Jaime Morales-Romero,² Tonantzin Isis Bedolla-Pulido,³ Miriam Montzerrat Flores-Razo,¹ Marco Antonio Morales,⁴ Gustavo Rosales,⁴ Kevin Javier Arellano-Arteaga,⁵ Beatriz Alejandra Paz-Velarde⁵

Abstract

Objective: To determine the prevalence of blood eosinophilia in adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to different cut-off points.

Methods: A cross-sectional study was carried out in patients with COPD. The frequency of blood eosinophilia was determined by absolute (cells/ μ L) and relative (%) eosinophil count. Multivariate methods were used in order to identify the associated factors.

Results: 81 patients were included; the mean age was 71.9 ± 9.8 years; 46 (57%) of the patients were men. The prevalence of eosinophilia for the cut-off points of ≥ 100 , ≥ 150 , ≥ 200 , ≥ 300 , and ≥ 400 cells/ μ L was of 64.2%, 37.0%, 16.1%, and 9.9% respectively. Out of 81 patients, 34 (42%) had a relative eosinophil concentration of $\geq 2\%$; 21 (25.9%) $\geq 3\%$; 14 patients (17.3%) had $\geq 4\%$; and 10 patients (12.3%) had $\geq 5\%$. Eosinophilia of ≥ 100 cells/ μ L was associated with age of ≥ 80 years (OR = 6.04, $p = 0.026$), and with the exacerbation of COPD (OR = 9.40, $p = 0.038$); in contrast, eosinophilia of $\geq 2\%$ was associated only with age of ≥ 80 years (OR = 3.73, $p = 0.020$). In addition, the eosinophil count of ≥ 100 and < 300 cells/ μ L was associated with the exacerbation of COPD (OR = 11.00, $p = 0.026$).

Conclusions: Our results suggest that the frequency of eosinophilia in the context of COPD shows substantial variations according to the used definition.

Key words: Eosinophils; Chronic obstructive pulmonary disease; Adult; Cross-sectional study

Resumen

Objetivo: Establecer la prevalencia de eosinofilia en sangre en adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) según varios puntos de corte.

Métodos: Se realizó un estudio transversal en pacientes con EPOC. La frecuencia de eosinofilia en sangre se determinó a partir de la concentración absoluta (células/ μ L) y relativa (%) de eosinófilos. Fueron realizados modelos multivariados para identificar factores asociados.

Resultados: En 81 pacientes incluidos, la edad promedio fue de 71.9 ± 9.8 años; de los cuales, 46 (57 %) fueron hombres. La prevalencia de eosinofilia para los puntos de corte ≥ 100 , ≥ 150 , ≥ 200 , ≥ 300 y ≥ 400 células/ μ L fue de 64.2, 37.0, 16.1 y 9.9 %, respectivamente. De 81 pacientes, 34 (42 %) tuvieron una concentración $\geq 2\%$; 21 (25.9 %) $\geq 3\%$; 14 (17.3 %) $\geq 4\%$; y 10 (12.3 %) $\geq 5\%$. La eosinofilia ≥ 100 células/ μ L se asoció con la edad ≥ 80 años (RM = 6.04, $p = 0.026$) y con la exacerbación de la EPOC (RM = 9.40, $p = 0.038$); en cambio, la eosinofilia $\geq 2\%$, lo hizo con solamente la edad ≥ 80 años (RM = 3.73, $p = 0.020$). Complementariamente, la concentración de eosinófilos ≥ 100 y < 300 células/ μ L se asoció con la exacerbación de la EPOC (RM = 11.00, $p = 0.026$).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la frecuencia de eosinofilia en EPOC muestra variaciones sustanciales según la definición adoptada.

Palabras clave: Eosinófilos; Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Adulto; Estudio transversal

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

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

³Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco, México

⁴Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Servicio de Neumología, Guadalajara, Jalisco, México

⁵Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Servicio de Medicina Interna, Guadalajara, Jalisco, México

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

Recibido: 18-04-2021

Aceptado: 18-05-2021

DOI: 10.29262/ram.v67i3.893



Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está entre las condiciones que mayormente afectan la vía respiratoria inferior; en Estados Unidos su prevalencia ha sido estimada en 6.4 %;¹ en tanto en América Latina va de 6.2 a 19.6 %; y en México es de 7.8 %.² Recientemente, la guía *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) recomendó cuantificar la cantidad de eosinófilos en sangre con fines de clasificación y tratamiento de la EPOC.³ Se ha visto que concentraciones altas de eosinófilos están relacionadas con menor estancia hospitalaria relacionada con una exacerbación de la EPOC;⁴ mayor tasa de supervivencia,^{5,6} mejor calidad de vida y como un predictor de respuesta favorable al uso de esteroides,⁷ entre otras cosas.

La prevalencia de eosinofilia en sangre en la EPOC no es consistente porque depende en gran parte del punto de corte de la cantidad relativa o absoluta de eosinófilos. Por ejemplo, cuando se utiliza un valor de referencia ≥ 100 eosinófilos/ μL esta es de 86.4 %, pero cuando el límite es 400 eosinófilos/ μL la frecuencia es 10.1 %.⁸

En América Latina hay pocos estudios encaminados a determinar la forma y el punto de corte de la definición de eosinofilia en sangre en la EPOC. Así, el objetivo primordial de nuestro estudio fue explorar varios puntos de corte en la identificación de la prevalencia de eosinofilia en sangre en una muestra de adultos con EPOC; así como establecer algunas características clínicas que se asocian con la modificación de la concentración de eosinófilos en sangre.

Métodos

Diseño del estudio y pacientes

De junio a noviembre de 2019, se incluyeron consecutivamente a 81 pacientes con EPOC recientemente diagnosticado, para su análisis transversal. Los criterios para su inclusión fueron: edad ≥ 40 años, con EPOC asociado con tabaquismo; sin historia de exacerbación, infección respiratoria y uso de esteroides sistémicos al menos durante el mes previo.

Pruebas de función respiratoria y diagnóstico de EPOC

Para evaluar la función respiratoria y establecer el diagnóstico de EPOC, los pacientes realizaron espirometrías forzadas en un espirómetro Master Screen-Body PFT (Jaeger®, CareFusion, Baesweiler, Germany), siguiendo las recomendaciones internacionales. Acto seguido, se hizo una prueba con broncodilatador de corta acción.⁹

Se estableció EPOC con la presencia de síntomas respiratorios más un índice tabáquico ≥ 10 paquetes/año y una relación $\text{VEF}_1/\text{CVF} \leq 0.7$ después del uso de un broncodilatador de corta acción.³ El síndrome de sobreposición asma-EPOC se determinó con los hallazgos para establecer EPOC, más la historia de asma o eosinofilia en sangre ≥ 300 células/ μL .¹⁰

Técnica de las pruebas cutáneas, sensibilización alérgica y rinitis alérgica

Las pruebas cutáneas fueron realizadas e interpretadas ape­gándose a los lineamientos internacionales.¹¹ Un total de 40 alérgenos fueron probados; aquí se incluyeron pólenes, ácaros del polvo casero y epitelios, entre otros. La sensibilización alérgica fue la presencia de cuando menos una prueba cutánea positiva a los aeroalérgenos probados. Rinitis alérgica fue la presencia de síntomas nasales relacionados con la exposición a aeroalérgenos, más la presencia de sensibilización alérgica.¹²

Eosinófilos en sangre y eosinofilia

Los eosinófilos en sangre fueron medidos en el laboratorio clínico del hospital, mediante la técnica de citometría de flujo (CELL-DYN Ruby™; Abbott Diagnostics Division, Abbott Laboratories, IL, USA). La cantidad se expresó como células por microlitro (μL). La prevalencia absoluta de eosinofilia en sangre se determinó a partir de 5 puntos diferentes de corte: ≥ 100 células/ μL , ≥ 150 células/ μL , ≥ 200 células/ μL , ≥ 300 células/ μL y ≥ 400 células/ μL . La frecuencia relativa se determinó tomando como referencia los valores 2, 3, 4 y 5 %. Además, los pacientes fueron clasificados en alguno de los siguientes estratos: < 100 células/ μL ; $100 < 300$ células/ μL y ≥ 300 células/ μL .³

Mediciones clínicas y funcionales

El grado de disnea se determinó a partir de la escala *modified Medical Research Council* (mMRC).¹³ El riesgo de muerte por cualquier causa o por enfermedad respiratoria se estableció con el índice BODEx (Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise index).¹⁴

Ética

Los pacientes firmaron un consentimiento informado por escrito para ser incluidos en el estudio y otro donde aceptaban el procedimiento de las pruebas cutáneas. El Comité de Ética en Investigación del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca aprobó la investigación.

Análisis

Las variables cualitativas se presentan como frecuencias o proporciones; en el caso de las variables continuas, se presentan como medias y su respectiva desviación estándar, medianas y sus valores intercuantiles. Se estimaron intervalos de confianza (IC) de 95 % para proporciones. Para comparar medianas, se usó la prueba de U de Mann-Whitney. Se realizaron dos modelos multivariados para identificar factores asociados con la eosinofilia en sangre (variable dependiente); el primero tomó en consideración un punto de corte ≥ 100 eosinófilos/ μL y en el segundo se definió un punto de corte ≥ 2 %; en ambos modelos se incluyeron las siguientes covariadas: edad, sexo, IMC, estado

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas de 81 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Característica	n	%	Característica	n	%
Edad en años			Sensibilización alérgica	17	21.0
40-49	2	2.5	Rinitis alérgica	8	9.9
50-59	7	8.6	Asthma-COPD Overlap Syndrome	7	8.6
60-69	20	24.7	BODEx		
70-79	34	42.0	Leve	37	45.7
80-89	18	22.2	Moderado	32	39.5
Sexo masculino	46	56.8	Grave	10	12.3
Estado actual del tabaquismo			Muy grave	2	2.5
Activo	8	9.9	IgE sérica (UI/mL)		
Exfumador	73	90.1	≥ 100	25	30.9
Comorbilidad			≥ 300	7	8.6
Hipertensión	42	51.9	Exacerbación durante el año previo	14	17.3
Insuficiencia cardiaca congestiva	17	21.0			Media ± DE
Diabetes	13	16.0	Función respiratoria		
Infarto agudo al miocardio	5	6.2	Basal		
Índice tabáquico			CVF, % predicho		74.5 ± 17.4
10 a 19	36	44.4	VEF ₁ , % predicho		54.5 ± 16.9
≥ 20	45	55.6	VEF ₁ /CVF		54.8 ± 10.5
Índice de masa corporal (kg/m ²)			Posbroncodilatador		
< 18.5	5	6.2	CVF, % predicho		74.1 ± 17.9
18.5 a < 24.9	34	42.0	VEF1, % predicho		58.9 ± 17.1
≥ 25 a < 30	26	32.1	VEF ₁ /CVF		55.5 ± 9.9
≥ 30	16	19.8	Saturación de oxígeno (%)		91.6 ± 2.6
Estadio GOLD			Proteína C reactiva (mg/L)		3.4 ± 5.1
I	8	9.9	Cuenta de eosinófilos (células/μL)		
II	40	49.4	Media ± desviación estándar		187.1 ± 158.4
III	27	33.3	Mediana (P ₂₅ , P ₇₅)		120 (70, 240)
IV	6	7.4	Mínimo-máximo		10-720
Disnea, mMRC			Cuenta de eosinófilos (%)		
0	7	8.6	Media ± desviación estándar		2.4 ± 1.9
1	22	27.2	Mediana (P ₂₅ , P ₇₅)		2, 1-3
2	25	30.9	Mínimo-máximo		0.14-9.7
3	25	30.9			
4	2	2.5			

GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, mMRC = modified Medical Research Council, BODEx = Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise Index; VEF1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, CVF = capacidad vital forzada, P25-P75 = percentil 25, percentil 75.

actual del tabaquismo, exacerbación de la EPOC en el año previo;^{15,16} adicionalmente se incluyeron a la concentración sérica de IgE y a la sensibilización alérgica a aeroalérgenos. Un tercer modelo fue elaborado para identificar factores asociados con exacerbaciones de la EPOC (variable dependiente), en donde se incluyeron las siguientes covariadas: estratificación de eosinófilos de acuerdo con la guía GOLD, estado actual de tabaquismo, índice tabáquico, VEF₁ basal, cantidad de leucocitos totales y concentración de proteína C reactiva.¹⁷ Los valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos. El análisis de los datos se hizo con el programa IBM SPSS, versión 20.0 para Windows (IBM Co., Armonk, Nueva York, Estados Unidos).

Resultados

De los 81 pacientes con EPOC incluidos, 46 eran hombres (57 %); la edad promedio fue 71.9 ± 9.8 años y la media del índice de tabaquismo fue 27.5 paquetes/año; por su parte, el IMC promedio fue 26.1 kg/m² (Cuadro 1). La frecuencia de sensibilización alérgica fue de 21 y 10 % tuvieron rinitis alérgica. Una exacerbación de la EPOC durante el año previo tuvo 17 % de los pacientes. En ambos casos, el CVF basal promedio, y el CVF promedio después de la prueba con broncodilatador estuvieron cercanos a 75 % del valor predicho; el VEF₁ predicho basal promedio fue de 54.5 % y después de la prueba con broncodilatador fue de 58.9 %. Las frecuencias de EPOC GOLD III y IV fueron de 33 y 7 %, respectivamente. Por su parte, la frecuencia de disnea grado 3 fue de 31 % y grado 4 fue de 2.5 %. Índice de BODEx grave y muy grave fue 12 y 2.5 %, respectivamente. La concentración sérica promedio de IgE total fue 112 UI/mL; la cuenta absoluta de eosinófilos fue 187.1 ± 158.4 células/ μ L y la relativa de 2.4 ± 1.9 %.

La Figura 1 muestra la frecuencia de eosinofilia en sangre de acuerdo con diferentes puntos de corte; eosinofilia ≥ 100 células/ μ L, 64.2 %; ≥ 150 células/ μ L, 43.2 %; ≥ 200 células/ μ L, 37.0 %; ≥ 300 células/ μ L tuvieron 16.1 % y ≥ 400 , 10 %. De los 81 pacientes, 34 (42 %) tuvieron una concentración ≥ 2 % y 10 (12.3 %) ≥ 5 % (Figura 2).

Según la guía GOLD que estratifica a los eosinófilos en sangre, la proporción de pacientes con eosinófilos < 100 células/ μ L fue 35.8 % y ≥ 300 células/ μ L fue 16.1 % (Cuadro 2).

La mediana de eosinófilos en sangre fue notoriamente mayor en quienes tuvieron historia de exacerbación de la EPOC en el año previo (200 células/ μ L vs 110 células/ μ L, $p = 0.041$). A través de los análisis multivariados, la eosinofilia ≥ 100 células/ μ L se asoció con la edad ≥ 80 años (RM = 6.04, $p = 0.026$) y con la exacerbación durante el año previo (RM = 9.40, $p = 0.038$); por su parte, la eosinofilia ≥ 2 %, solamente lo hizo con la edad ≥ 80 años (RM = 3.73, $p = 0.020$) (Cuadro 3). La concentración de eosinófilos ≥ 100 y < 300 células/ μ L fue el único factor asociado con la exacerbación de la EPOC (RM = 11.00, $p = 0.026$) (Cuadro 4).

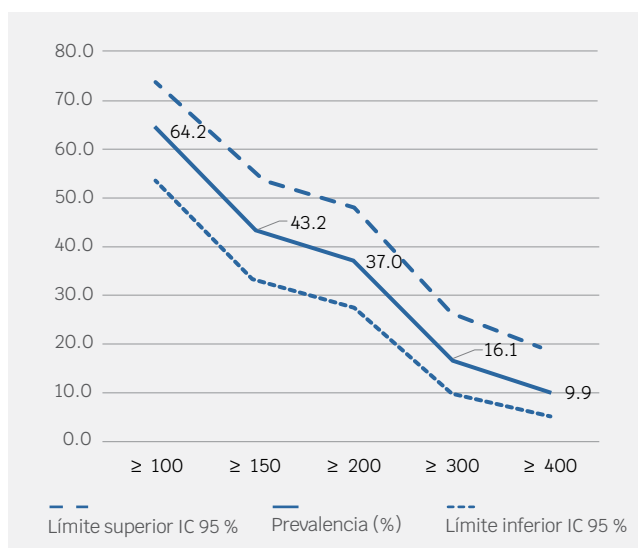


Figura 1. Prevalencia (%) de eosinofilia en sangre en pacientes con EPOC de acuerdo con los puntos de corte (células/ μ L). EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %.

Discusión

Este estudio demostró que los criterios utilizados para definir a la eosinofilia en sangre en pacientes con EPOC, no solo afectan su prevalencia, sino que también influyen en la identificación de aquellas variables asociadas con la misma. En resumen, se encontró que la eosinofilia en sangre en pacientes con EPOC varía de 10 a 64 %, y que la edad ≥ 80 años y la exacerbación de la EPOC están asociados con la eosinofi-

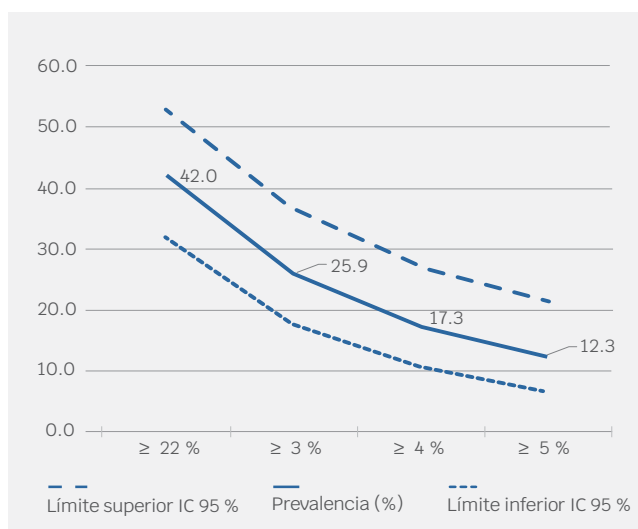


Figura 2. Prevalencia de eosinofilia en sangre en pacientes con EPOC de acuerdo con los puntos de corte (recuento relativo). EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %.

Cuadro 2. Estratificación de los eosinófilos en sangre según GOLD

	n	%	IC 95 %
Eosinófilos (células/ μ L)			
< 100	29	35.8	26.2-46.7
\geq 100 a < 300	39	48.1	37.6-58.9
\geq 300	13	16.1	9.5-25.7

GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %.

lia en sangre, definida como \geq 100 células/ μ L, mientras que para el caso de la eosinofilia \geq 2 %, la edad \geq 80 años fue el único factor asociado. Adicionalmente, observamos que la probabilidad de exacerbación de la EPOC fue mayor cuando la cantidad de eosinófilos se encontraban en un valor de 100 a 300 células/ μ L y que la cantidad absoluta de eosinófilos en sangre se asoció con la exacerbación de la EPOC.

A nivel mundial, existe inconsistencia al definir eosinofilia en sangre; aún en personas sanas este suceso representa un reto. En nuestro estudio, utilizamos diferentes puntos de corte tanto de la cantidad absoluta de eosinófilos, como del porcentaje del total de células blancas. Como era esperado, a menor valor del punto de corte, mayor fue la prevalencia de eosinofilia. Cuando del valor relativo se trata, el porcentaje de eosinófilos que ha mostrado mayor consistencia para delimitar eosinofilia en sangre es \geq 2 %; de esta manera, desde 19 % hasta 67 % de los pacientes con EPOC tienen eosinofilia.¹⁶ Sin embargo, vale la pena aclarar que este hallazgo no parece ser exclusivo de los pacientes con EPOC, pues hasta 66 % de las personas sin EPOC también tienen eosinofilia.¹⁸ Por sus implicaciones clínicas, los puntos de corte sugeridos por las guías GOLD parecen ser los más útiles;³ de esta manera, casi 50 % de nuestros pacientes tuvieron > 100 a < 300 y un poco más de 15 % contó con \geq 300 eosinófilos/ μ L.

En este estudio conseguimos identificar a la edad y la historia personal de exacerbación de la EPOC como factores asociados con la eosinofilia en sangre; para ello tomamos como base las variables que en estudios previos se habían usado para analizar el mismo suceso.^{15,16} En uno de esos es-

Cuadro 3. Factores asociados con eosinofilia en sangre en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

	RM	IC 95 %	p
Modelo 1: Variable dependiente, eosinófilos \geq 100 células/ μ L			
Edad \geq 80 años	6.04	1.25-29.30	0.026
Sexo masculino	—	—	0.493
Índice de masa corporal (kg/m ²)	—	—	0.905
Fumador actual	—	—	0.727
Exacerbación durante el año previo	9.40	1.13-77.99	0.038
IgE \geq 100 (UI/mL)	—	—	0.750
Sensibilización alérgica	—	—	0.620
Modelo 2: Variable dependiente, eosinófilos \geq 2 %			
Edad \geq 80 años	3.73	1.23-11.29	0.020
Sexo masculino	—	—	0.471
Índice de masa corporal (kg/m ²)	—	—	0.999
Fumador actual	—	—	0.931
Exacerbación durante el año previo	—	—	0.254
IgE \geq 100 (UI/mL)	—	—	0.490
Sensibilización alérgica	—	—	0.784

IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %, RM = razón de momios. RM obtenidas por regresión logística binaria. Todas las variables fueron introducidas dicotómicamente, con excepción del índice de masa corporal que se introdujo como variable continua. No se calcula la RM en las variables que salen del modelo por no presentar asociación estadísticamente significativa.

tudios, los investigadores observaron que la eosinofilia en sangre era más frecuente en hombres que en mujeres, y en quienes tenían un IMC más elevado; adicionalmente, observaron que el grupo que actuó como control mostraba mayor probabilidad de eosinofilia con el incremento de la edad; por su parte, el grupo con asma y el grupo control tuvieron mayor posibilidad de eosinofilia asociada con el tabaquismo actual.¹⁵ Un metaanálisis reciente, logró identificar al sexo masculino, el IMC elevado, la historia de exfumador, como factores asociados con la eosinofilia en la EPOC.¹⁶

Por otro lado, un análisis previo informó que los pacientes con EPOC con edad ≥ 60 años, los hombres y la historia personal de asma estuvieron asociados importantemente con eosinófilos ≥ 2 % en sangre; en tanto, el grupo que actuó como control, los factores asociados fueron sexo masculino, exceso de peso, edad ≥ 70 años e historia de rinitis alérgica.¹⁸ El estudio *Lung, hEart, sociAl, boDy*, analizó específicamente el comportamiento de los eosinófilos en un poco más de 11 mil sujetos en Austria; en ese estudio se identificó a la edad de 6 a 18 años, asma, tabaquismo actual, sensibilización alérgica, EPOC, síndrome metabólico, sexo masculino y a la obesidad, como factores fuertemente asociados con eosinofilia en sangre, cuando esta fue definida como > 200 células/ μL .¹⁹ Así, probablemente haber analizado un número mayor de pacientes nos habría dado la oportunidad de verificar los resultados de esos estudios.

Nuestro estudio resalta la importancia de utilizar el conteo absoluto de eosinófilos en sangre, y no el conteo parcial, como un indicador asociado con la exacerbación de la EPOC, sobre todo cuando este es igual o mayor a 100 eosinófilos/ μL . Sin embargo, este punto de corte continúa siendo materia de debate. Los datos correspondientes a 203 pacientes con EPOC mostraron que una concentración ≥ 340 eosinófilos/ μL en sangre, incrementaba 1.76 veces el riesgo de una exacerbación grave y 1.15 veces para una exacerbación moderada.¹⁷

En otros estudios, se observó que la incidencia de exacerbación de la EPOC incrementó conforme lo hacía la concentración absoluta y relativa de eosinófilos en sangre, especialmente cuando esta era ≥ 200 células/ μL o ≥ 4 %; al final, el mejor predictor de exacerbación fueron los eosinófilos ≥ 300 células/ μL .⁸ Un metaanálisis que incluyó 37 estudios, mostró igualdad de riesgo entre quienes tenían y no tenían eosinofilia; una limitante de este trabajo fue que no se incluyeron estudios que permitieran analizar el papel de la cantidad absoluta de eosinófilos.⁷ La guía GOLD recomienda ≥ 300 eosinófilos/ μL como punto de corte para predecir una exacerbación de la EPOC.³

Por otro lado, no encontramos asociación significativa del tabaquismo actual, la función respiratoria, la cantidad de leucocitos y proteína C reactiva con las exacerbaciones de la EPOC. Según lo exponemos previamente, al momento continúa sin existir uniformidad para definir la cantidad de

Cuadro 4. Factores asociados con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

	RM	IC 95 %	p
Eosinófilos (células/μL)			
< 100	1		
≥ 100 a < 300	11.00	1.33-91.01	0.026
≥ 300	5.09	0.42-62.00	0.202
Estado actual del tabaquismo			
Exfumador	1		
Activo	—	—	0.137
Índice tabáquico, paquetes/año			
< 50	1		
≥ 50	—	—	0.734
VEF₁, % predicho			
≥ 50 %	1		
< 50 %	—	—	0.832
Proteína C reactiva (mg/L)			
< 3	1		
≥ 3	—	—	0.945
Leucocitos (células/μL)			
< 9000	1		
≥ 9000	—	—	0.809

RM = razón de momios, IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %, VEF₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo. RM obtenidos por regresión logística binaria. Cuando RM es igual a 1, se refiere al grupo de referencia. No se calcula el RM en las variables que salen del modelo por no presentar asociación estadísticamente significativa.

eosinófilos en sangre que son necesarios para predecir una exacerbación de la EPOC.

Este estudio cuenta con las siguientes limitaciones y fortalezas. Una causa frecuente de eosinofilia en la población son las parasitosis y ellas no fueron investigadas en los pacientes; sin embargo, evidencia reciente hace suponer que al menos en nuestro medio, esto pudiera ser un problema menor, pues hasta 1.5 % de la población está parasitada por helmintos.²⁰ Otra limitación tiene que ver con el número de muestras de sangre necesarias para identificar los eosinófilos,

en nuestro caso solo lo hicimos con base en una muestra, pero al tratarse de pacientes con recién diagnóstico de EPOC, este suceso permite identificar tempranamente a los pacientes que podrían verse beneficiados del uso de esteroides inhalados. Finalmente, el tamaño de la muestra estadística podría haber influido en la falta de consistencia al no identificarse como factores asociados con eosinofilia en sangre a aquellos descritos previamente en la literatura; sin embargo, se debe destacar que nuestro propósito principal fue determinar la prevalencia de eosinofilia en sangre a través del uso de diferentes puntos de corte.

Conclusiones

En resumen, la prevalencia de eosinofilia en sangre en personas que padecen EPOC depende en gran medida del

punto de corte elegido para identificarla. Por su parte, la edad ≥ 80 años y la historia de exacerbación fueron buenos indicadores de la presencia de eosinofilia ≥ 100 células/ μL ; para la eosinofilia determinada por una cantidad $\geq 2\%$, únicamente fue la edad ≥ 80 años. Asimismo, observamos que la probabilidad de exacerbación de la EPOC fue mayor cuando la cantidad de eosinófilos era ≥ 100 y < 300 células/ μL .

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

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

Referencias

- Biener AI, Decker SL, Rohde F. Prevalence and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the United States. *JAMA*. 2019;322(7):602. DOI: 10.1001/jama.2019.10241
- Perez-Padilla R, Menezes AMB. Chronic obstructive pulmonary disease in Latin America. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):7. DOI: 10.5334/aogh.2418
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 report [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2020.
- Greulich T, Tüffers J, Mager S, Eder A, Maxheim M, Alter O, et al. High eosinophil blood counts are associated with a shorter length of hospital stay in exacerbated COPD patients – a retrospective analysis. *Respir Res*. 2020;21(1):106. DOI: 10.1186/s12931-020-01365-5
- Oh YM, Lee KS, Hong Y, Hwang SC, Kim JY, Kim DK, et al. Blood eosinophil count as a prognostic biomarker in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3589–3596. DOI: 10.2147/COPD.S179734
- Shin SH, Park HY, Kang D, Cho J, Kwon SO, Park JH, et al. Serial blood eosinophils and clinical outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2018;19(1):134. DOI: 10.1186/s12931-018-0840-x
- Ho J, He W, Chan MTV, Tse G, Liu T, Wong SH, et al. Eosinophilia and clinical outcome of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:13451. DOI:10.1038/s41598-017-13745-x
- Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Safaerli A, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2037–2047. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.010
- Miller MR, Hankison J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805
- Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol*. 2017;53(8):443–449. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.04.002
- van Kampen V, de Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, et al. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy*. 2013;68(5):580–584. DOI: 10.1111/all.12120
- Brožek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:950–958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
- Mahler DA, Weels CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988;93:580–586. DOI: 10.1378/chest.93.3.580
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez-Sánchez L, Tordera-Perpiñá M, Román-Sánchez P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692–699. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.12.005
- Caspard H, Ambrose CS, Tran TN, Chipps BE, Zeiger RS. Associations between individual characteristics and blood eosinophil counts in adults with asthma or COPD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;5(8):1606–1613. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.12.019
- Wu HX, Zhuo KQ, Cheng DY. Prevalence and baseline clinical characteristics of eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:282. DOI: 10.3389/fmed.2019.00282
- Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen general population study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):965–974. DOI: 10.1164/rccm.201509-1869OC
- DiSantostefano RL, Hinds D, Le HV, Barnes NC. Relationship between blood eosinophils and clinical characteristics in a cross-sectional study of a US population-based COPD cohort. *Respir Med*. 2016;112:88–96. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.01.013
- Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, Ofenheimer A, Schrott A, Urban MH, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical

values and potential confounders. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1901874.
DOI: 10.1183/13993003.01874-2019

20. Martínez-Barbabosa I, Gutiérrez-Quiroz M, Ruiz-González L, Romero-Cabello R, Ortiz-Pérez H, Pimienta-Lastra R, et al. Prevalencia de

microorganismos intestinales parásitos y comensales en adultos mayores en la Alcaldía Iztapalapa, Ciudad de México. *Rev Mex Patol Clin Med Lab* 2018;65(4):200-205.

ORCID

Martín Bedolla-Barajas, 0000-0003-4915-1582; Jaime Morales-Romero, 0000-0002-1492-1797;
Tonantzin Isis Bedolla-Pulido, 0000-0002-3374-8061; Miriam Montserrat Flores-Razo, 0000-0003-2479-3773;
Marco Antonio Morales, 0000-0003-2131-5485; Gustavo Rosales, 0000-0002-8275-8004;
Kevin Javier Arellano-Arteaga, 0000-0002-4243-497X; Beatriz Alejandra Paz-Velarde, 0000-0001-7462-3196

Causes and treatment of anaphylaxis in a Mexican third-level pediatric hospital

Causas y tratamiento de anafilaxia en un hospital pediátrico mexicano de tercer nivel

Lina Castaño-Jaramillo,¹ Carla Toledo-Salinas,² David Mendoza³

Abstract

Objective: To clinically characterize the events of anaphylaxis in a third-level pediatric hospital.

Methods: 1148 clinical records were reviewed. Eventually, the information of 35 events of anaphylaxis in 20 patients was analyzed; three of them had multiple episodes of anaphylaxis.

Results: The median age for the anaphylactic episodes was 11 years (Interquartile range 10 years, Q1 = 5, Q3 = 15), predominantly in adolescents between the ages of 12 and 17 years, and there was a slight predominance in women. The most frequent clinical manifestations were cutaneous (86%), followed by respiratory (83%), cardiovascular (74%), and gastrointestinal (46%) alterations. Cardiac arrest was documented in three episodes; however, no anaphylaxis-related deaths were reported. The main triggers for anaphylaxis were food (34%), medications (29%), allergen-specific immunotherapy (14%), and latex (11%). In patients with perioperative anaphylaxis, the clinical behavior was severe. Epinephrine was administered in 27 out of the 35 events (77%), but only in 11 cases it was the first-line treatment. Systemic corticosteroids were the most frequently used treatment, followed by epinephrine and antihistamines.

Conclusions: The use of epinephrine, which is the mainstay of the treatment, is suboptimal; with a preferred use of second-line medications like corticosteroids. Clear protocols for the diagnosis and treatment of anaphylaxis, as well as continuous education of health personnel, are necessary.

Key words: Anaphylaxis; Pediatrics; Epinephrine

Resumen

Objetivo: Caracterizar clínicamente los eventos de anafilaxia en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Métodos: Se revisaron 1148 expedientes clínicos. Finalmente, se analizó la información correspondiente a 35 episodios de anafilaxia en 20 pacientes; tres de ellos con múltiples episodios de anafilaxia.

Resultados: La edad mediana de los episodios de anafilaxia fue de 11 años (rango intercuartilar 10 años, Q1 = 5, Q3 = 15), con predominio en adolescentes de 12 a 17 años y del sexo femenino. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las cutáneas (86 %), seguidas de las respiratorias (83 %), las cardiovasculares (74 %) y las gastrointestinales (46 %). En tres casos se documentó paro cardiorrespiratorio, pero no hubo casos de mortalidad asociada a anafilaxia. Los principales desencadenantes fueron alimentos (34 %), medicamentos (29 %), inmunoterapia para alérgenos (14 %) y látex (11 %). En los pacientes con anafilaxia perioperatoria el comportamiento clínico fue grave. La adrenalina se utilizó en 27 de los 35 episodios (77 %), en 11 de ellos fue el tratamiento de primera elección. Los corticosteroides sistémicos fueron los medicamentos más frecuentemente utilizados, seguidos de la adrenalina y los antihistamínicos.

Conclusiones: El uso de adrenalina, pilar del tratamiento de anafilaxia, es subóptimo; con uso preferente de medicamentos de segunda línea como los corticosteroides. Se requieren protocolos para diagnóstico y tratamiento de anafilaxia, aunado a una educación continua del personal de salud.

Palabras clave: Anafilaxia; Pediatría; Adrenalina

¹ Universidad CES, Facultad de Medicina, Medellín, Antioquia, Colombia

² Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad, Ciudad de México, México

³ Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Alergia, Ciudad de México, México

Correspondencia: David Alejandro Mendoza-Hernández.
drdmendoza@hotmail.com

Recibido: 21-05-2021

Aceptado: 14-06-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i3.904



Introducción

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad alérgica aguda grave, con compromiso multisistémico y potencialmente fatal.¹ Por tal, es una emergencia médica y todo el personal de la salud debe estar familiarizado con las manifestaciones clínicas para reconocerla oportunamente y así, iniciar el tratamiento precoz y correctamente.

La anafilaxia puede presentarse con múltiples síntomas y signos; el diagnóstico puede ser particularmente desafiante al momento del primer episodio y aún más en la población pediátrica. El tratamiento de elección de primera línea es el uso de adrenalina por vía intramuscular, tal como lo establecen las guías internacionales.² La administración temprana de adrenalina es imperativa, ya que entre mayor tiempo pase entre el inicio de los síntomas y su uso, existe mayor probabilidad de una reacción grave, bifásica o fatal.³

El tratamiento de la anafilaxia en América Latina es subóptimo.⁴ La epidemiología local de la anafilaxia en México es escasa, por lo que se planteó este estudio para caracterizar los principales desencadenantes de la anafilaxia en la población pediátrica mexicana y analizar el tratamiento administrado, la frecuencia del uso adecuado de adrenalina como medida de primera línea, y el uso de otros medicamentos como esteroides y antihistamínicos.

Métodos

El diagnóstico de anafilaxia se estableció siguiendo las guías internacionales.^{2,5,6,7} Se realizó un estudio transversal, con base en expedientes clínicos, en pacientes pediátricos de 0 a 17 años en el Instituto Nacional de Pediatría, un hospital pediátrico de tercer nivel en la Ciudad de México.

Se revisaron individualmente expedientes con múltiples códigos diagnósticos según la Clasificación Internacional de Enfermedades Décima Revisión⁸ (CIE-10), para evaluar si se cumplían los criterios para el diagnóstico de anafilaxia. Se excluyeron los episodios que no cumplieron los criterios diagnósticos de anafilaxia, o los casos de anafilaxia que no recibieron tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría. Se incluyeron los episodios de anafilaxia durante un período de 10 años, comprendido entre el 26 de diciembre de 2009 al 25 de diciembre de 2019.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo. Las variables cuantitativas se analizaron mediante frecuencia y proporciones, medidas de tendencia central y dispersión según la distribución (mediana, rango intercuartil, valor mínimo y máximo). El análisis estadístico se realizó mediante el software SPSS versión 26 (Statistical Package for Social Sciences, Inc. Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Resultados

Se revisaron 1148 expedientes clínicos. Se excluyeron ocho episodios de anafilaxia ya que no se pudo revisar el expediente físico y la información en el expediente clínico electrónico

era insuficiente para establecer el diagnóstico de anafilaxia. Se excluyeron dos episodios por corresponder a reacciones cutáneas aisladas sin evidencia de compromiso de otros órganos o sistemas. Finalmente se incluyeron 35 episodios de anafilaxia en 20 pacientes; tres pacientes presentaron episodios múltiples de anafilaxia.

La mediana de edad de presentación de anafilaxia fue 11 años (rango intercuartil 10 años, Q1 = 5, Q3 = 15), con un límite inferior de un año y un superior de 17 años; la mayoría de los episodios se presentaron en los adolescentes (Figura 1). Del total de los episodios de anafilaxia, 57 % fueron en mujeres y 43 % en hombres, para una relación de 1.3: 1.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de anafilaxia más frecuentes fueron las cutáneas, seguidas por las respiratorias (Figura 2); en las cutáneas sobresalió la urticaria, presentada en dos de cada tres episodios de anafilaxia, tanto aislada como asociada con angioedema. En 14 % de los casos, las manifestaciones cutáneas no estuvieron presentes.

A nivel del tracto gastrointestinal, los síntomas más frecuentes fueron las náuseas o el vómito, seguidos por dolor abdominal; solo en un episodio se presentó diarrea. Casi la totalidad de los pacientes con compromiso respiratorio tuvieron compromiso del tracto respiratorio inferior manifestado como tos, disnea, sibilancias o desaturación. La manifestación cardiovascular más frecuente fue la taquicardia. La hipotensión es menos frecuente en la población pediátrica, pero se presentó en 14 % de los episodios y en tres casos hubo paro cardiorrespiratorio.

Desencadenantes de anafilaxia

La mayoría de los episodios fueron desencadenados por los alimentos, seguido por los medicamentos (Figura 3). Los alimentos más frecuentemente involucrados fueron las frutas o las verduras en tres episodios; leche, pollo o embutidos (dos episodios cada uno). En los medicamentos cuatro episodios fueron producidos por antibióticos, tres por medicamentos de uso perioperatorio, dos por L-asparaginasa y un caso por gabapentina.

Cinco episodios se presentaron posterior a la administración de inmunoterapia para alérgenos (14 %). El látex fue el responsable en cuatro episodios (11 %), tres de los cuales se clasificaron como anafilaxia grave. Hubo un caso de anafilaxia asociado con administración de medio de contraste y un episodio por pruebas cutáneas. En dos casos no se pudo identificar el agente desencadenante de la reacción. No se presentaron casos de anafilaxia desencadenados por picaduras de insectos.

No hubo muertes asociadas con la anafilaxia; de los tres eventos que tuvieron paro cardiorrespiratorio ocurrieron en el quirófano, uno de ellos fue por látex y dos por medicamentos perioperatorios.

Tratamiento de la anafilaxia

En ocho episodios de anafilaxia (23 %) no se usó la adrenalina para su tratamiento. En 27 eventos (77 %) se administró adrenalina, pero solo en 11 de los eventos (31 %) el tratamiento fue correcto. En 16 casos de anafilaxia (46 %) el tratamiento con adrenalina fue incorrecto. Se consideró tratamiento incorrecto el uso de medicamentos diferentes a la adrenalina como primera línea, la dosis inadecuada o el uso de una vía inadecuada de administración (ej. subcutánea o intravenosa).

En 15 de los 35 episodios de anafilaxia (43 %) se utilizó un medicamento diferente a la adrenalina como primera línea de tratamiento, principalmente corticosteroides y antihistamínicos. De los 27 episodios que sí recibieron adrenalina, cinco tuvieron una dosis inadecuada (dos por dosis más baja y tres por dosis más alta). En tres episodios, la adrenalina se administró por vía inadecuada, con una administración subcutánea y dos intravenosas. Los dos episodios de anafilaxia que recibieron adrenalina intravenosa fue como parte del protocolo de soporte vital avanzado por paro cardiorrespiratorio.

En los pacientes que recibieron adrenalina, dos tercios requirieron una sola dosis mientras que un tercio de los episodios de anafilaxia requirieron múltiples dosis. En seis episodios se requirieron dos dosis y en tres episodios se requirieron tres o más dosis de adrenalina (Figura 4).

Discusión

Durante un periodo de 10 años en un hospital pediátrico de tercer nivel se identificaron 45 potenciales episodios de anafilaxia, de los cuales 35 se incluyeron en el análisis y 10 se

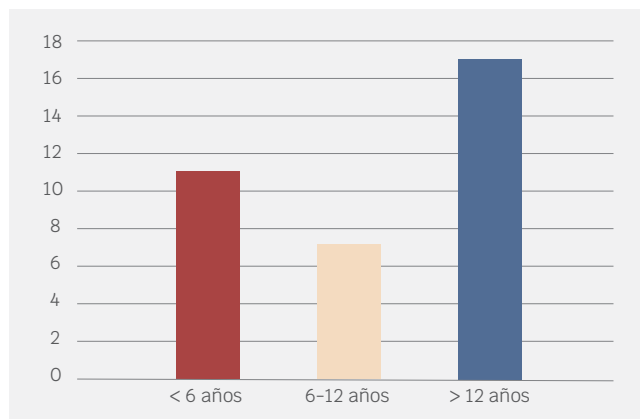


Figura 1. Distribución de episodios de anafilaxia por edad.

excluyeron, a pesar de que su incidencia haya aumentado en años recientes.^{9,10} En primera CIE-10 solo aparece el registro para choque anafiláctico, pero el choque y la hipotensión son poco frecuentes durante la edad pediátrica.^{11,12,13}

Observamos un discreto predominio de la anafilaxia por las mujeres, cuando en otros estudios se ha descrito un franco predominio por los hombres.^{6,14} Algunos estudios sugieren predominancia de anafilaxia en el sexo masculino en la infancia temprana, con predominio del sexo femenino en la adolescencia.^{14,15} Nuestro estudio tuvo mayor proporción de pacientes adolescentes y adicionalmente dos de los tres pacientes con episodios múltiples de anafilaxia eran del sexo femenino, lo que podría explicar la preponderancia a este sexo.

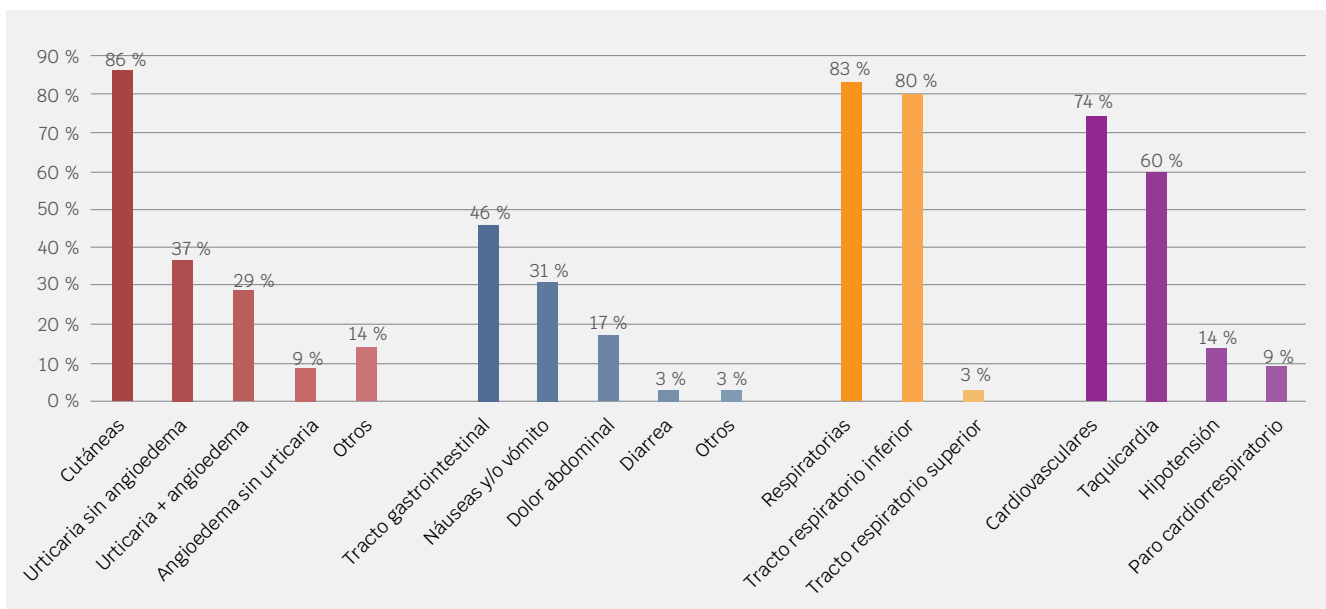


Figura 2. Frecuencia de manifestaciones clínicas de anafilaxia por sistemas.

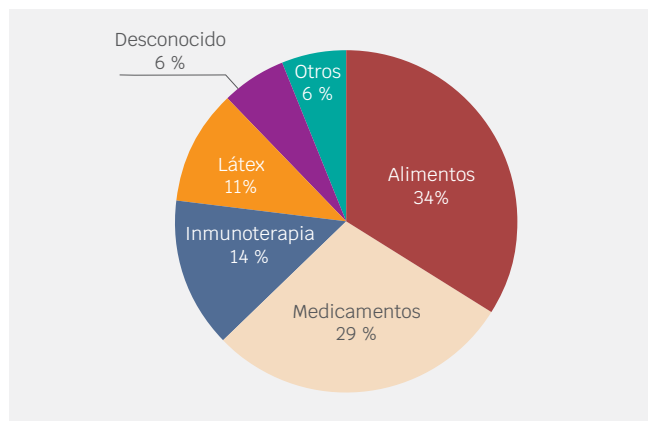


Figura 3. Desencadenantes de anafilaxia.

Las manifestaciones mucocutáneas son las más frecuentes;^{13,14} en nuestra serie, dos terceras partes de los episodios de anafilaxia cursaron con urticaria. El segundo sistema más comprometido fue el tracto respiratorio, ya que en la población pediátrica es más afectado cuando se compara con la población adulta, y puede ser la principal causa de muerte.^{6,11,14}

En nuestro estudio, no se observaron casos de muerte asociados con anafilaxia; sin embargo, hubo tres casos de paro cardiorrespiratorio; notoriamente en dos de ellos no se había considerado el diagnóstico de anafilaxia; en estos pacientes el uso de la adrenalina intravenosa fue parte del protocolo de soporte vital avanzado. Mantener una alta sospecha diagnóstica, principalmente cuando el paciente está bajo sedación y no puede comunicar sus síntomas, es una acción fundamental para identificar oportunamente la anafilaxia durante el período perioperatorio.

Los principales desencadenantes de anafilaxia en pediatría son los alimentos, las picaduras de himenópteros y los medicamentos.^{6,14,16,17} En esta investigación, la alergia alimentaria fue el principal desencadenante de anafilaxia. La

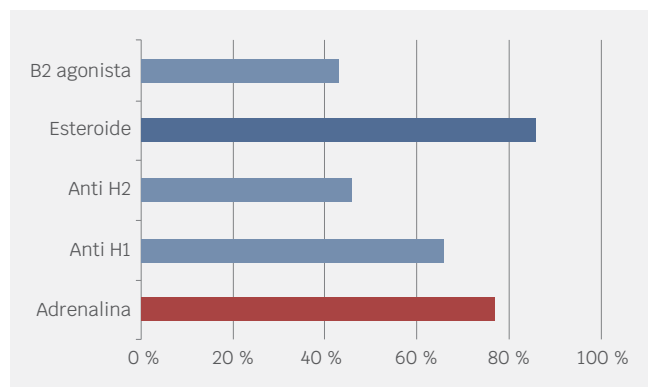


Figura 4. Frecuencia de uso de medicamentos en anafilaxia.

alta frecuencia de anafilaxia asociada a medicamentos probablemente se debe al índice elevado de pacientes hospitalizados y a la complejidad de nuestro hospital, lo que también se refleja en la alta prevalencia de anafilaxia a látex. De los cuatro casos de anafilaxia a látex, tres cursaron con anafilaxia grave, por lo que cada vez toma más relevancia la prevención primaria de la alergia al látex en pacientes de alto riesgo.

El tratamiento con adrenalina para anafilaxia es subóptimo y se ha identificado como un problema global.^{4,14,18} En nuestra serie, el tratamiento adecuado con adrenalina como primera línea, a dosis correcta y vía de administración intramuscular fue tan solo de 31 % (11 episodios) y en 23 % (ocho episodios) no se administró ninguna dosis de adrenalina. El uso preferente de medicamentos de segunda línea, como los corticosteroides y los antihistamínicos, continúan siendo un impedimento para el tratamiento adecuado oportuno.^{2,4,18} En nuestro estudio, los medicamentos más frecuentemente utilizados para tratar la anafilaxia fueron los esteroides. El retraso en uso de la adrenalina es un factor de riesgo para hospitalización y muerte por anafilaxia.¹⁹ Una limitación adicional de los países latinoamericanos es la falta de disponibilidad de dispositivos autoinyectables de adrenalina.⁴

Nuestro estudio tiene limitaciones inherentes a la naturaleza retrospectiva y sesgo de recolección de información de los expedientes clínicos, adicionalmente se excluyeron ocho eventos de anafilaxia ya que no se tenía acceso a la información necesaria. No se pudo determinar el tiempo desde inicio de síntomas al diagnóstico o tiempo al inicio de tratamiento, información no reportada consistentemente en los expedientes. Al ser un estudio de un solo centro médico en la Ciudad de México puede no reflejar lo que sucede en el país.

Conclusiones

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad grave y potencialmente fatal, frecuentemente subdiagnosticada. En un centro de referencia pediátrico de México durante 10 años encontramos que el desencadenante más frecuente fueron los alimentos, seguidos de los medicamentos. En el ambiente perioperatorio es importante mantener un alto índice de sospecha, ya que continuamente presentan un curso de anafilaxia grave.

El uso de adrenalina, pilar fundamental del tratamiento de anafilaxia, continúa siendo subóptimo e inadecuado. En su lugar, los esteroides son los medicamentos más frecuentemente utilizados, a pesar de no jugar un papel importante en el tratamiento agudo de la anafilaxia. Los protocolos de diagnóstico y tratamiento deben hacer parte de la educación continua del personal de salud para promover un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno y adecuado.

Declaración de potencial conflicto de interés

Los autores no tienen conflictos de interés para declarar. No se recibió financiación.

Referencias

1. Moore LE, Kemp AM, Kemp SF. Recognition, treatment, and prevention of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(2):363-374. DOI: 10.1016/j.iac.2015.01.006
2. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Khan DA, et al. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(4):1082-1123. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.01.017
3. Douglas DM, Sukenick E, Andrade WP, Brown JS. Biphasic systemic anaphylaxis: an inpatient and outpatient study. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93(6):977-985. DOI: 10.1016/s0091-6749(94)70044-3
4. Cardona V, Álvarez-Perea A, Ansotegui IJ, Arias-Cruz A, González-Díaz SN, Latour-Staffeld P, et al. Manejo de la anafilaxia en América Latina: situación actual. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(2):171-177. DOI: 10.29262/ram.v64i2.250
5. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3):584-591. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.01.009
6. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández-Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69(8):1026-1045. DOI: 10.1111/all.12437
7. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):391-397. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303
8. Actualizaciones de la CIE-10 [Internet]. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud; 2013. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9178:2013-actualizaciones-cie-10&Itemid=40350&lang=es
9. Yu JE, Lin RY. The epidemiology of anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(3):366-374. DOI: 10.1007/s12016-015-8503-x
10. Motosue MS, Bellolio MF, van Houten HK, Shah ND, Campbell RL. Increasing emergency department visits for anaphylaxis, 2005-2014. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(1):171-175. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.08.013
11. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):748-752. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.030
12. Samady W, Trainor J, Smith B, Gupta R. Food-induced anaphylaxis in infants and children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(3):360-365. DOI: 10.1016/j.ana.2018.05.025
13. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S161-S181. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.981
14. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1128-1137.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.015
15. Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Múgica-García MV. Epidemiology of anaphylaxis: contributions from the last 10 years. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(3):163-175; quiz follow 174-175. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol25issue3/1.pdf>
16. Simons FER, Arduo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):9. DOI: 10.1186/1939-4551-7-9
17. Wang J, Sampson HA. Food anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(5):651-660. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02682.x
18. Hompes S, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents--data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(6):568-574. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01154.x
19. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1169-1178. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.06.03

ORCID

Lina Castaño-Jaramillo, 0000-0003-1478-8401; Carla Toledo-Salinas, 0000-0002-9354-2479; David Mendoza, 0000-0002-6162-7136

Food sensitization and factors associated with uncontrolled asthma in the Yaqui Valley, Mexico

Sensibilización alimentaria y factores asociados con el descontrol del asma en el Valle del Yaqui, México

Diego Hazael Ramírez-Leyva,¹ Leticia Díaz-Sánchez,² María Citlaly Ochoa³

Abstract

Objective: To determine the frequency of food allergy sensitization and the factors associated with uncontrolled asthma in patients from the Yaqui Valley.

Methods: A cross-sectional analytical study in a second-level hospital in Ciudad Obregon, Mexico. Asthma control was classified according to the Global Initiative for Asthma, the nutritional status with body mass index, food sensitization with skin prick tests, and the rest of variables through direct questioning or medical records. The frequencies of sensitization and the factors associated with uncontrolled asthma were determined through descriptive and inferential statistics; a value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: 230 patients were included. The frequency of sensitization to at least one food allergen was of 79%. The most frequent sensitizing allergens were eggs, corn, beans, shrimp, and cow's milk.

Conclusions: Our study describes the pattern of food sensitization in patients with asthma and the factors associated with the uncontrolled disease. It is the first investigation of its kind that has been carried out in this region of Mexico.

Key words: Food sensitization; Asthma; Atopy; Skin prick tests

Resumen

Objetivo: Determinar la frecuencia de sensibilización alérgica a alimentos y los factores asociados al descontrol del asma en pacientes del Valle del Yaqui.

Métodos: Estudio analítico transversal en un hospital de segundo nivel en Ciudad Obregón, México. El control del asma se clasificó según la Global Initiative for Asthma, el estado nutricional con el índice de masa corporal, la sensibilización alimentaria con pruebas de punción cutánea y el resto de las variables a través de pregunta directa o registros médicos. Se determinaron las frecuencias de sensibilización y los factores asociados con el descontrol del asma a través de estadística descriptiva e inferencial; se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 230 pacientes. La frecuencia de sensibilización a por lo menos un alérgeno alimentario fue 79%. Los alérgenos sensibilizantes más frecuentes fueron huevo, maíz, frijol, camarón y leche de vaca.

Conclusiones: Nuestro estudio describe el patrón de sensibilización alimentaria en pacientes con asma y los factores asociados al descontrol de la enfermedad. Es la primera investigación en su tipo que se realiza en esta región de México.

Palabras clave: Sensibilización alimentaria; Asma; Atopia; Pruebas cutáneas

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar 40, Sinaloa, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 1, Sonora, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Ginecopediatría 2, Sinaloa, México

Correspondencia. Diego Hazael Ramírez-Leyva.
diegooram@hotmail.com

Recibido: 30-03-2021

Aceptado: 19-07-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i3.887



Introducción

Los alérgenos alimentarios son componentes de los alimentos que provocan una reacción inmunológica, que da lugar a síntomas característicos.¹ La alergia alimentaria (AA) es un trastorno frecuente que afecta hasta el 10 % de la población.² Los patrones de sensibilización de este tipo varían de acuerdo con la región geográfica, disponibilidad de alimentos, clima y las características de los individuos, sobre todo en aquellos con atopia; estos diferentes patrones pueden ser uno de los factores que expliquen las discrepancias en la prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas.³ En México, la prevalencia de asma es 7 %, la cual varía entre 1.2 y 15 % según la región.⁴

Las enfermedades alérgicas son afecciones crónicas de alta prevalencia que pueden expresarse desde edades tempranas y están mediadas por reacciones de hipersensibilidad tipo I,⁵ las cuales ocurren tras la ingestión de alimentos o inhalación de bioaerosoles.⁶ Las alergias respiratorias son las más frecuentes, con una prevalencia que va del 10 % hasta el 30 % de los adultos.⁷ Una persona con AA produce inmunoglobulina E (IgE) dirigida contra un alimento, lo cual genera síntomas como rinitis, dermatitis, asma y síntomas gastrointestinales.⁸ Las personas que viven en regiones altamente alérgicas tienen mayor riesgo de sensibilizarse con la exposición prolongada; por lo tanto, estas áreas muestran mayor prevalencia de pacientes polisensibilizados.⁹

Describir el patrón de sensibilización es un elemento crítico para definir las líneas de tratamiento, como la inmunoterapia alérgica específica utilizada en la desensibilización, supresión de la inflamación y tolerancia inmunológica específica.¹⁰ No hay datos epidemiológicos sobre la tasa de sensibilización a alérgenos alimentarios en esta región del país, por lo tanto, nuestro objetivo principal fue establecer los perfiles de sensibilización alérgica a alimentos y los factores asociados con el descontrol del asma en pacientes del Valle del Yaqui.

Métodos

Se realizó un estudio transversal analítico en un hospital de segundo nivel de Ciudad Obregón, México, entre marzo de 2017 y febrero de 2018. Este centro hospitalario se localiza en el Valle del Yaqui (VY), un lugar considerado como “la cuna de la revolución verde” para la agricultura en México, se encuentra al sur del Estado de Sonora entre el Golfo de California y la Sierra Madre Occidental (Figura 1); es una región agrícola y ganadera por excelencia con múltiples ecosistemas que albergan una gran diversidad de flora y fauna, por esta razón, la carga alérgica es enorme. El clima es cálido y seco con lluvias en verano,¹¹ la humedad relativa es en promedio 45 % con una precipitación de 450 mm anuales.¹² Además de lo anterior, esta zona adquiere gran relevancia por ser el hogar de las tribus indígenas Yaquis.¹³

Los criterios de inclusión fueron pacientes con asma,¹⁴ mayores de 16 años, con al menos una prueba cutánea po-

sitiva a cualquier alérgeno del panel de alérgenos probados, ser residentes del VY y firmar un consentimiento informado por escrito para su inclusión en el estudio. Se excluyeron pacientes con enfermedades reumatológicas, inmunosupresión, cáncer, diabetes mellitus, embarazo e ingesta de antidepresivos tricíclicos. La recolección de datos se realizó antes de las pruebas cutáneas por punción (PPC) con una hoja de recolección estandarizada; el control del asma se clasificó según los criterios internacionales en controlado, control parcial y no controlado;¹⁴ el estado nutricional se evaluó con el índice de masa corporal (IMC = peso/talla²); se documentó la presencia de comorbilidad como rinitis alérgica y dermatitis atópica a partir de la historia clínica; el tabaquismo activo y pasivo se evaluó mediante preguntas directas a cada paciente y de la historia clínica se recabó el tiempo de evolución del asma.

Antes del procedimiento, cada paciente tuvo al menos una evaluación médica en el departamento de alergología con historia clínica y estudios paraclínicos que incluyeron hemograma completo, citología nasal, análisis de orina, coproparasitoscópico y radiografía de tórax. El patrón de sensibilización se implementó con un panel de 20 alérgenos glicerinados (alérgenos ROCEL, México), en una concentración de 1:20 peso-volumen. A todos los pacientes se les indicó que interrumpieran (una semana antes) los medicamentos que pudieran afectar los resultados (antihistamínicos, esteroides sistémicos y antagonistas de leucotrienos). Se evaluó dermografismo antes de las PPC. El panel de alimentos se seleccionó de acuerdo con las características locales y estudios previos en México, se incluyeron los siguientes: arroz, frijol, cacahuate, soya, trigo, maíz, tomate, mango, manzana, fresa, durazno, caseína, chocolate, pescado, camarón, res, pollo, cerdo, huevo y leche de vaca.

Las PPC se realizaron por una enfermera capacitada bajo la supervisión de un alergólogo e inmunólogo certificado utilizando una técnica estandarizada.¹⁵ En la superficie volar de los antebrazos, los sitios de aplicación de cada extracto se marcaron con una distancia de dos centímetros entre sí y posteriormente se aplicaron las gotas de los alérgenos. Las punciones se realizaron perpendicularmente a la piel, con lancetas marca Prestige® (Nipro, EE. UU.), se utilizó una para cada punción sin provocar sangrado y así evitar la combinación de extractos.

Finalmente, se efectuó una punción en el control positivo (histamina 10 mg/mL) y otra en el negativo (solución salina). El tamaño de las ronchas se determinó a los 15 min por un alergólogo; una prueba positiva se definió como una roncha de cuando menos 3 mm de diámetro mayor que el control negativo. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación en Salud número 2601 en Ciudad Obregón, México; con número de registro R-2016-2601-32. La investigación se llevó a cabo bajo los principios de la Bioética, la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y



Figura 1. Localización geográfica del Valle del Yaqui, Sonora, México. En la primera parte de la imagen se aprecia un mapa del perímetro mexicano, posteriormente se realiza un acercamiento a través de líneas paralelas para enfocar el estado de Sonora y sus colindancias, en esa segunda parte se aprecia la trayectoria del río Yaqui y finaliza con la zona del Valle del Yaqui. En la parte final se aprecia el Valle del Yaqui y sus principales asentamientos.

la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado por escrito; los pacientes menores de 18 años firmaron el asentimiento informado y sus tutores el consentimiento informado.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describieron como mediana y rango intercuartilar (RIC); las cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes. La prueba de normalidad se realizó mediante Kolmogorov-Smirnov. Se realizó análisis de χ^2 de Pearson para probar las diferencias en las variables cualitativas dicotómicas y se utilizó la razón de momios (RM) para calcular el riesgo con un intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %); para probar diferencias en las variables cuantitativas utilizamos U de Mann-Whitney.

En el análisis multivariado se aplicó la regresión logística para identificar las variables que se asociaron con el asma no controlado (ANC). Antes de realizar este análisis se probaron los supuestos de linealidad, independencia de errores y multicolinealidad. En cada modelo se eliminaron las variables con valores de p más altos y se realizó nuevamente la ecuación utilizando el resto de las variables, este proceso se repitió sucesivamente hasta que todas las variables del modelo final fueron significativas ($p < 0.05$). Para el análisis de datos se utilizó el programa IBM SPSS, versión 20 (Armonk, NY, EE. UU.).

Resultados

Se realizaron 290 pruebas cutáneas a pacientes con asma del VY, 60 (21 %) fueron excluidos del estudio por no presentar reactividad cutánea ($n = 230$). La frecuencia de sensibilización a por lo menos un alérgeno alimentario fue 79 %. Ciento ochenta y ocho (82 %) eran mujeres y 42 (18 %) hombres; la mediana de edad fue 44 años (RIC = 35-53). La comorbilidad atópica más frecuente fue rinitis alérgica (94 %) y dermatitis atópica (13 %). En cuanto al control del asma, 76 (33 %) estuvieron controlados, 70 (30 %) parcialmente controlados y 84 (37 %) descontrolados. En el estado nutricional, la mediana del IMC fue de 28.1 kg/m² (RIC = 24.5-32.2), 90 (39 %) tenían obesidad, 76 (33 %) sobrepeso y 64 (28 %) peso normal, no se registraron pacientes con bajo peso. Se encontró tabaquismo activo o pasivo en 72 (31 %) pacientes.

El tiempo de diagnóstico de asma tuvo una mediana de 7 años (RIC = 2-15), la mayoría de los pacientes (58 %) tenían más de 6 años con la enfermedad. Las características completas de los pacientes se describen en el Cuadro 1. El número de pruebas cutáneas positivas tuvo una mediana de 11.5 (RIC = 9-14). La mayoría de los participantes estaban sensibilizados a más de 10 alérgenos (62 %). La frecuencia de alérgenos se describe en el Cuadro 2. El huevo fue el alimento que mostró la mayor proporción con 51 %; seguido del maíz, 48 %; frijol, 44 %; camarón, 38 %; y leche de vaca, 36 %. Solo un paciente (0.43 %) estuvo monosensibilizado a huevo.

Al dicotomizar el control del asma según GINA, 76 (33 %) pacientes estaban controlados y 154 (67 %) no controlados (incluidos los parcialmente controlados). El Cuadro 3 especifica la asociación entre los alérgenos más frecuentes y el ANC, los alérgenos que mostraron los valores de RM más altos fueron huevo, camarón y pollo. En el Cuadro 4 se identifican las características clínicas asociadas con el ANC. El modelo multivariado (Cuadro 5), que se basa en las covariables significativas del análisis bivariado, identificó los principales factores asociados con el ANC, siete variables (cuatro clínicas y tres alérgenos) fueron significativas en este modelo y explican el 57 % de la variabilidad del resultado (r^2 de Nagelkerke = 0.57, $p < 0.001$).

Cuadro 1. Características basales de los participantes (n = 230)

Característica	Mediana	RIC	
Edad en años	44	35.0-53.0	
Evolución del asma (años)	7	2.0-15.0	
IMC (kg/m ²)	28.1	24.5-32.2	
PPC positivas (número)	11.5	9.0-14.0	
	n	%	IC 95 %
Sexo			
Hombre	42	18	9-29
Mujer	188	82	76-86
Estado nutricional			
Peso normal	64	28	21-41
Sobrepeso	76	33	21-41
Obesidad	90	39	29-47
Control del asma			
Controlados	76	33	28-46
Control parcial	70	30	19-39
Descontrolados	84	37	25-43
Tabaquismo	72	31	20-40
Comorbilidad atópica			
Rinitis alérgica	216	94	91-97
Dermatitis atópica	14	9	2-24

RIC = rango intercuartilar, IMC = índice de masa corporal (kg/m²), PPC = pruebas de punción cutánea, IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %.

Discusión

El hallazgo más importante de nuestro estudio fue la alta frecuencia de sensibilización alérgica a alimentos en pacientes adultos con asma en el VY; estos alérgenos pueden ser desencadenantes de síntomas de asma y una causa importante de descontrol de la enfermedad. El asma y la AA son enfermedades atópicas coexistentes con mecanismos potencialmente superpuestos, estas entidades están asociadas con factores ambientales y genéticos, incluso los factores para su desarrollo son similares.¹⁶ El mecanismo de sensibilización alérgica necesita la combinación de factores como atopia, presencia abundante de alérgenos en el entorno y tiempo de exposición

Cuadro 2. Frecuencia de sensibilización a alérgenos alimentarios (n = 230)

Alérgeno	n	%	IC 95 %
Huevo	118	51	45-57
Maíz	110	48	42-54
Frijol	102	44	38-50
Camarón	87	38	32-44
Leche de vaca	82	36	30-42
Pescado	54	24	18-30
Mango	54	24	18-30
Pollo	52	23	18-28
Res	48	21	16-26
Tomate	45	19	12-24
Fresa	42	18	13-23
Manzana	41	17	12-22
Puerco	36	16	12-20
Trigo	32	14	10-18
Arroz	28	12	8-16
Soya	22	10	7-13
Cacahuete	16	7	4-10
Durazno	14	6	3-9
Caseína	4	2	1-3
Chocolate	4	2	1-3

IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %.

constante para desarrollarse. La frecuencia de sensibilización de al menos un alérgeno en adultos con asma es hasta 82 %, ¹⁷ un resultado similar a nuestro estudio (79 %).

Nuestro estudio mostró que la frecuencia de sensibilización a alimentos en adultos con asma fue muy superior a otros estudios nacionales e internacionales; en la región occidental de México se reporta hasta 40 % con predominio de soya, almendra y camarón, ^{18,19} lo cual también es diferente a nuestros resultados, donde apreciamos mayor frecuencia a huevo, maíz, frijol, camarón y leche de vaca, alimentos típicos y de alto consumo en nuestra región. En concordancia con otras regiones de México, el camarón es uno de los principales alérgenos en comparación con el bajo consumo.

Los alimentos de origen animal con mayor sensibilización en nuestro estudio fueron huevo, camarón, leche de vaca, pescado, pollo y res; se ha descrito que el huevo y la leche de vaca son alimentos que incrementan el riesgo de desarrollar asma, ²⁰ estos alimentos son frecuentes en la dieta de nuestra población y concuerda con resultados obtenidos en Pakistán, ²¹ Irán ²² y China, ²³ donde se aprecia un patrón similar en la presencia de esos alimentos aunque con diferente frecuencia, sobre todo en adolescentes y adultos. En África se ha encontrado 9 % de alergia alimentaria principalmente a huevo (7 %) y se sugiere que el entorno rural es un factor protector importante para enfermedades alérgicas y alergia alimentaria. ²⁴

El control del asma en nuestros pacientes fue bajo (33 %), un resultado secundario al lugar de reclutamiento, al ser un hospital de segundo nivel la cantidad de pacientes en descontrol es algo esperado. Al realizar asociación entre alérgenos alimentarios y control del asma en el modelo ajustado,

podimos observar que el huevo, pollo y camarón se asociaron con el descontrol de la enfermedad. En ese sentido, la AA se describe como un factor de riesgo para descontrol y severidad del asma, por esta razón, en pacientes con asma de difícil control o con episodios severos se debe descartar alergia a algún alimento e iniciar tratamiento específico para disminuir el riesgo de síntomas respiratorios severos, comunes en pacientes con asma. ²⁵

La obesidad es uno de los factores asociados que merece especial atención, la presencia de esta comorbilidad fue el factor de riesgo más importante para el descontrol del asma, en conjunto con algunos alérgenos muy comunes en la región. La obesidad se asocia con pobre control y mayor severidad de los síntomas, ²⁶ un resultado que concuerda con nuestro estudio donde encontramos diez veces más riesgo para descontrol en personas con obesidad. Por lo anterior, las acciones para disminuir el peso representan una intervención prioritaria en asma que contribuirá en el mejoramiento de los síntomas.

La prevalencia global de rinitis alérgica en pacientes con asma es 80-90 %, ⁷ un resultado similar a nuestra investigación (94 %) considerando que la combinación asma y rinitis es común. Distintos estudios sugieren la estrecha relación de estas enfermedades y han destacado a la rinitis alérgica como un factor de riesgo importante para asma. ²⁷ La prevalencia concomitante de ambas enfermedades ha sido comprobada a nivel global. ^{18,28}

La AA es un problema en aumento que afecta en distinta proporción a las diferentes comunidades. ²¹ Los estudios han demostrado una creciente prevalencia de AA en las últimas

Cuadro 3. Alérgenos alimentarios asociados con el control del asma

Alérgeno	Control del asma*				RM (IC 95 %)	p***
	Descontrol**		Control			
	n	%	n	%		
Huevo	98	64	20	26	4.9 (2.6-8.9)	0.001
Maíz	84	55	26	34	2.3 (1.3-4.0)	0.004
Frijol	76	49	26	34	1.8 (1.06-3.3)	0.03
Camarón	72	47	15	20	3.5 (1.8-6.8)	0.001
Leche de vaca	64	42	18	24	2.2 (1.2-4.2)	0.008
Pescado	42	27	12	16	2.0 (0.9-1.0)	0.05
Pollo	44	29	8	11	3.4 (1.5-7.6)	0.002

*Global Initiative for Asthma.

**Descontrolados y parcialmente controlados.

*** χ^2 de Pearson. RM = razón de momios, IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %.

décadas en países desarrollados y en desarrollo, principalmente en niños. Durante años se ha discutido la relación entre alergia alimentaria y exacerbación de enfermedades alérgicas respiratorias sin resultados concluyentes, sin embargo, se reporta que pacientes con asma y sensibilización a alimentos expresan mayor cantidad de productos inflamatorios que exacerbaban los síntomas respiratorios, por esa razón la intervención dietética sería muy útil.²⁹

La principal fortaleza de nuestra investigación es que se trata de la primera que se realiza en el VY, una región con intensa actividad agrícola y ganadera. Otra ventaja es el reclutamiento de pacientes durante todo el año, lo cual disminuyó el sesgo de selección por la variación estacional de las enfermedades alérgicas. En las limitaciones podemos mencionar que el estudio se hizo solo en pacientes con asma y los resultados no son aplicables a la población general; además

Cuadro 4. Características clínicas asociadas con el control del asma

Característica	Control del asma*				p	
	Descontrol** (n = 154)		Control (n = 76)			
	Mediana (RIC)		Mediana (RIC)			
Edad en años	46 (39-55)		37 (32-46)		0.001 [†]	
IMC (kg/m ²)	30.4 (25.7-32.5)		25.4 (23.5-28.6)		0.001 [†]	
Numero de alérgenos	12 (9-15.2)		9 (8-12.7)		0.001 [†]	
Tiempo de diagnóstico (años)	8 (3-14.2)		4.5 (2-15)		0.036 [†]	
	n	%	n	%	RM (IC 95 %)	p
Sexo						
Hombre	28	18	14	18	0.9 (0.4-2.0)	0.96 [†]
Mujer	126	82	62	82		
Obesidad						
Sí	80	52	10	13	7.1 (3.4-14.9)	0.001 [†]
No	74	48	66	87		
Rinitis alérgica						
Sí	144	94	72	95	0.8 (0.2-2.6)	0.71 [†]
No	10	6	4	5		
Dermatitis atópica						
Sí	8	5	12	16	0.2 (0.1-0.4)	0.001 [†]
No	146	95	64	84		
Tabaquismo						
Sí	52	34	20	26	1.4 (0.7-2.6)	0.25 [†]
No	102	66	56	74		

*Global Initiative for Asthma.

**Descontrolados y parcialmente controlados.

RIC = rango intercuartil. [†]U de Mann-Whitney. [‡] χ^2 de Pearson. IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %.

se realizó a través de PPC de forma cualitativa, por lo que la medición del tamaño de la pápula de forma cuantitativa o la concentración de IgE podrían contribuir con más información sobre el perfil alérgico en cada paciente; además de lo anterior, no consideramos algunas variables que influyen en el control del asma, tales como el impacto de los aeroalérgenos, acceso a los medicamentos, adherencia terapéutica, dosis correcta de los fármacos y uso adecuado de los inhaladores, lo cual influye en nuestros resultados.

En cuanto al control del asma, la comparación con otros estudios fue limitada, ya que nuestro estudio se enfocó en el control de la enfermedad, y la mayoría de los estudios contrastados se enfocan en la severidad de los síntomas. Actualmente no existe un método práctico para erradicar las reacciones alérgicas a los alimentos y la forma más eficaz es evitar el contacto o eliminar el alimento de la dieta, algunos estudios proponen el tratamiento térmico y la fermentación como alternativas para disminuir la alergenidad en los alimentos,³⁰ aunque aún faltan estudios que respalden esa tendencia. Por último, en alergia alimentaria utilizamos extractos comerciales que pierden su efectividad rápidamente en comparación con alimentos frescos, los cuales son el estándar de oro al realizar la prueba de reto oral en esta enfermedad.

En conclusión, nuestro estudio permite describir el patrón de sensibilización alimentaria en los pacientes con asma, una herramienta importante para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas. Los alérgenos alimentarios que mostraron mayor riesgo en el descontrol de la enfermedad fueron huevo, camarón y pollo, alimentos con muy alto consumo por la producción local, con este descubrimiento podríamos disminuir los síntomas con la supresión dietética, acompañado además con la reducción del peso en pacientes con sobrepeso u obesidad. Este estudio ayudará a elegir el panel de alérgenos alimentarios más comunes en nuestra zona y decidir el tratamiento individualizado.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Instituto Mexicano del Seguro Social por el apoyo en este proyecto, a las autoridades del Hospital General Regional 1 de Ciudad Obregón, México y al personal del departamento de alergología por su compromiso y profesionalismo. Agradezco especialmente a Guadalupe "yupe" Zavala, por su apoyo y consejo constante, gracias por tanto.

Conflicto de interés

Los autores reportan que no existen conflictos de interés. Estudio sin fuentes de financiamiento.

Cuadro 5. Modelo ajustado de los factores asociados con el control del asma

Modelo final	Análisis multivariado			
	β (EE)	Wald	RM (IC 95 %)	p
Obesidad	2.3 (0.50)	21.5	10.3 (3.8-27.8)	0.001
Pollo	1.3 (0.58)	5.2	3.8 (1.2-12.1)	0.021
Camarón	1.2 (0.44)	8.2	3.6 (1.5-8.6)	0.004
Huevo	1.2 (0.40)	9.3	3.4 (1.5-7.6)	0.002
Edad (< 35 años)	-1.5 (0.52)	8.1	0.2 (0.07-0.6)	0.004
Número de alérgenos (< 10)	-1.6 (0.42)	15.0	0.1 (0.08-0.4)	0.001
Dermatitis atópica	-1.8 (0.71)	6.4	0.1 (0.04-0.6)	0.011
Tiempo de diagnóstico	0.4 (0.43)	0.9	1.5 (0.6-3.5)	0.32
Frijol	0.5 (0.42)	1.7	1.7 (0.7-4.0)	0.18
Leche de vaca	0.2 (0.44)	0.3	1.3 (0.5-3.1)	0.53
Maíz	-0.8 (0.49)	2.9	0.4 (0.1-1.1)	0.08

β (EE) = coeficiente beta (error estándar), RM = razón de momios obtenida a través de regresión logística, IC 95 % = intervalo de confianza de 95 %. Todas las covariables se introdujeron como variables categóricas.

Referencias

- Boyce JA, Assaad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res*. 2011;31(1):61-75. DOI: 10.1016/j.nutres.2011.01.001
- Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults. *JAMA Netw Open* 2019;2(1): e185630. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630
- Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54(3):268-272. DOI: 10.1136/thx.54.3.268
- Mallol J, Sole D, Baeza-Bacab M, et al. Regional variation in asthma symptom prevalence in Latin American children. *J Asthma* 2010;47(6):644-650. DOI: 10.3109/02770901003686480
- Gell PG, Coombs R. *Clinical aspects of immunology*. Reino Unido: Blackwell Scientific; 1968.
- Borish L. Insights into how innocuous foods or proteins deserving of immune ignorance can become allergens. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5118-5120. DOI: 10.1172/JCI141950
- Pawankar R, Sánchez-Borjes M, Bonini S, et al. The burden of allergic diseases. En: Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, Blaiss MS. *The World Allergy Organization (WAO) white book on allergy: update 2013*. EEUU: World Allergy Organization; 2013.
- Platts-Mills TA, Lee BW, Arruda LK, et al. Allergens as risk factors for allergic disease. En: *The World Allergy Organization (WAO) white book on allergy: update 2013*. EEUU: World Allergy Organization; 2013.
- Til-Pérez G, Carnevale C, Sarria-Echegaray PL, Arancibia-Tagle D, Chugo-Gordillo S, Tomás-Barberán MD. Sensitization profile in patients with respiratory allergic diseases: differences between conventional and molecular diagnosis (a cross-sectional study). *Clin Mol Allergy*. 2019;2(17):8. DOI: 10.1186/s12948-019-0112-4
- Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):358-368. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300
- Ríos y lagos en México [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadísticas y Geografía; c2019. Disponible en: <http://www.cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/son/territorio/agua.aspx?tema=me&e=26>
- Comisión Nacional del Agua [Internet]. México: Precipitación a nivel nacional y por entidad federativa; 2019. Disponible en: <https://smn.conagua.gob.mx/es/climatologia/pronostico-climatico/precipitacion-form>
- Matson PA, Falcon W. *Why the Yaqui valley? An introduction*. En: Matson PA. *Seeds of sustainability*. EEUU: Island Press; 2012.
- Global strategy for asthma management and prevention (2019 update). Global Initiative for Asthma; 2019. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>
- Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):3. DOI: 10.1186/2045-7022-3-3
- Stern J, Chen M, Jusko TA, Fagnano M, Järvinen KM, Halterman JS. Food allergy in at-risk adolescents with asthma: A key area for focus. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(4):405-409. DOI: 10.1016/j.ana.2020.06.004
- Bedolla-Barajas M, Hernández-Colín DD, Sainz-Hernández J, Morales-Romero J. Sensibilización a alérgenos en adultos mexicanos con asma; la experiencia en un hospital escuela. *Rev Alerg Mex*. 2011;58(3):133-141. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-sensibilizacion-alergenos-adultos-mexicanos-con-X000251511345108>
- Bedolla-Barajas M, Torres-Álvarez NE, Contreras-González U, Hernández-Colín D, Bedolla-Pulido TI, Robles-Figueroa M, et al. Alta prevalencia de sensibilización a alimentos en adultos con enfermedades alérgicas residentes en la zona metropolitana de Guadalajara. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(1):66-75. DOI: 10.29262/ram.v64i1.239
- Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, Macriz-Romero N, Morales-Romero J, Robles-Figueroa M, et al. Prevalence of peanut, tree nut, sesame, and seafood allergy in Mexican adults. *Rev Invest Clin*. 2015;67(6):379-386. Disponible en: https://clinicalandtranslationalinvestigation.com/files/ric_2015_67_6_379-386.pdf
- di Palma E, Gallucci M, Cipriani F, Bertelli L, Giannetti A, Ricci G. Asthma and food allergy: which risks? *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):509. DOI: 10.3390/medicina55090509
- Inam M, Shafique RH, Roohi N, Irfan M, Abbas S, Ismail M. Prevalence of sensitization to food allergens and challenge proven food allergy in patients visiting allergy centers in Rawalpindi and Islamabad, Pakistan. *Springerplus*. 2016;5(1):1330. DOI: 10.1186/s40064-016-2980-0
- Shoormasti RS, Sabetkish N, Kazemnejad A, Vahabi N, Fazlollahi MR, Pourpak Z. Are the most common food allergens in an Iranian atopic population compatible with worldwide reports? A systemic review and meta-analysis with molecular classification of frequent allergens. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(6):604-618. DOI: 10.1016/j.aller.2019.04.005
- Sun X, Zhao J, Wang Q, Shi G, Yang J, Ming L. Prevalence of allergen sensitization among 15,534 patients with suspected allergic diseases in Henan Province, China. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2019;37(2):57-64. DOI: 10.12932/AP-160817-0137
- Botha M, Basera W, Facey-Thomas HE, Gaunt B, Gray CL, Ramjith J, et al. Rural and urban food allergy prevalence from the South African Food Allergy (SAFFA) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2):662-668. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.07.023
- Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):798-806. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.026
- Gibeon D, Batuwita K, Osmond M, Heaney LG, Brightling CE, Niven R, et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype analysis of the British Thoracic Society difficult asthma registry patient cohort according to BMI. *Chest*. 2013;143(2):406-414. DOI: 10.1378/chest.12-0872

27. Eriksson J, Bjerg A, Lötvall J, Göran W, Rönmark E, Torén K, et al. Rhinitis phenotypes correlate with different symptom presentation and risk factor patterns of asthma. *Respir Med.* 2011;105(11):1611-1621. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.06.004
28. Yan YR, Xu YH, Zheng Q, Guo YS. The prevalence and sex difference of allergen sensitization among adult patients with allergic diseases in Shanghai, China. *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2019;37(3):147-153. DOI: 10.12932/AP-150118-0241
29. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41-58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003
30. El-Mecherfi KE, Todorov SD, Cavalcanti-de Albuquerque MA, Denery-Papini S, Lupi R, Haertlé T, et al. Allergenicity of fermented foods: emphasis on seeds protein-based products. *Foods.* 2020;9(6):792. DOI: 10.3390/foods9060792

ORCID

Diego Hazael Ramírez-Leyva, 0000-0002-6416-0164; Leticia Díaz-Sánchez, 0000-0002-6256-2776; María Citlaly Ochoa, 0000-0001-8167-3538

Prevalence of chronic urticaria in a medical unit

Prevalencia de urticaria crónica en una unidad médica

Jorge Zamitiz-Hernández,¹ Rodolfo Celio-Murillo,¹ María Angélica Torres-Reyes,¹ Reynaldo León-Aguilar,² Vania Ramírez-González¹

Abstract

Objectives: To determine the prevalence of chronic urticaria in patients diagnosed with an allergic pathology; to know the most affected sex and age group.

Methods: A descriptive, observational, and retrospective cross-sectional study. Clinical records of patients diagnosed with chronic urticaria in Unidad de Medicina Integral (Integrated Care Unit) of Tehuacan, Puebla were reviewed. They were selected by age, sex, and diagnosed allergic pathology.

Results: In the period of January 1st, 2015, to December 31st, 2020, 373 patients were diagnosed with chronic urticaria, with a prevalence of 10.5%. The average age of the population was 26.05 years. Women were the most prevalent, with 59.5% of the total studied population.

Conclusions: The results reflect a prevalence of 10.5%, with a higher frequency in women at a ratio of 1.4: 1 with regard to males. The prevalence of chronic urticaria has increased significantly in recent years and especially in young patients (infants, preschoolers, and school-age children).

Key words: Chronic urticaria; Prevalence; Increase; Young patients

Resumen

Objetivos: Determinar la prevalencia de urticaria crónica en pacientes diagnosticados con alguna patología alérgica, y conocer el sexo y grupo etario más afectado.

Métodos: Estudio descriptivo de corte transversal, observacional y retrospectivo. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con urticaria crónica en la Unidad de Medicina Integral de Tehuacán, Puebla. Seleccionados por criterios de edad, sexo y patología alérgica diagnosticada.

Resultados: En el periodo comprendido del primero de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2020, se diagnosticaron 373 pacientes con urticaria crónica, con una prevalencia de 10.5 %. Una edad media de la población de 26.05 años. El sexo femenino fue el más prevalente con 59.5 % del total de la población estudiada.

Conclusiones: Los resultados reflejan una prevalencia de 10.5 %, con mayor frecuencia en el sexo femenino a una razón de 1.4:1 con respecto al sexo masculino. La prevalencia de urticaria crónica ha aumentado significativamente en los últimos años y en especial en pacientes jóvenes (lactantes, preescolares y escolares).

Palabras clave: Urticaria crónica; Prevalencia; Incremento; Pacientes jóvenes

¹Unidad de Medicina Integral de Tehuacán, Puebla, México

²Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Complejo Regional Sur, Facultad de Medicina, Puebla, México

Correspondencia: Rodolfo Celio-Murillo.
rodolfoceliom@gmail.com

Recibido: 28-01-2021

Aceptado: 23-04-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i3.867

Introducción

La urticaria crónica (UC) es una enfermedad heterogénea delimitada de la piel caracterizada por el desarrollo de ronchas o habones.^{1,2} Las lesiones tienen características esenciales, como elevación central de la dermis por edema, diámetro variable, halo eritematoso; se asocia con prurito y son de naturaleza transitoria, la piel vuelve a la normalidad en una a 24 horas.³ En algunos casos, la urticaria puede aparecer con angioedema concomitante. El angioedema puede considerarse como la misma manifestación que la urticaria, pero su localización es distinta puesto que afecta a la dermis profunda y al tejido subcutáneo.

La UC se asocia con afectación importante en la calidad de vida ya que produce molestias físicas y sociales, así como trastornos psicológicos en las personas afectadas por este padecimiento.⁴

Prevalencia

La prevalencia de urticaria crónica oscila entre 0.05 y 3 %, en función de la población estudiada, algunos estudios reportan una prevalencia hasta 5 %; su incidencia se ha estimado en 1.4 % por año.^{1,5,4} La urticaria crónica puede afectar de 5 a 15 % de la población en algún momento de su vida; observándose más comúnmente entre la tercera y sexta década de la vida con un pico a los 40 años. Esta patología aparece con mayor prevalencia en sexo femenino, probablemente debido a que 35 a 40 % de las urticarias crónicas tienen carácter autoinmune.⁵ En niños la prevalencia de la UC se reporta de 0.1 a 0.3 %, siendo más común en el género masculino.^{2,5} En las personas de edad avanzada se reporta de 1.8 %, afectando por igual a ambos sexos.⁵

Aproximadamente 40 % de los pacientes con urticaria crónica presenta angioedema y 10 % de los casos el angioedema es la manifestación principal.⁶

Clasificación

De acuerdo con guías internacionales,^{7,8} la urticaria se clasifica en dos tipos principales dependiendo del factor desencadenante: urticaria espontánea (UE) y urticaria inducible (UI). Al mismo tiempo, la UE se clasifica de acuerdo con su duración en dos subtipos: urticaria espontánea aguda (UEA), si la duración del cuadro es menor de seis semanas y urticaria espontánea crónica (UEC), si los síntomas se presentan al menos dos días a la semana por un periodo de seis semanas o más.

Etiología

La UE afecta al 1 % de la población general y es más frecuente en mujeres entre la tercera y quinta década de la vida.⁶ En 90 % de los casos de urticaria espontánea, no se identifica un factor desencadenante.¹ Sin embargo, se ha relacionado hasta 40 % con enfermedades autoinmunes, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias, trastornos endocrinos, alergias alimentarias, fármacos o venenos de himenópteros y terapia

hormonal.^{6,9} Además, se considera que las infecciones víricas, bacterianas y parasitarias juegan un papel importante en el desarrollo de urticaria espontánea aguda, presentándose con mayor frecuencia en niños.⁹

En 10 % de los casos, la etiología es conocida y en 80 % se debe a autorreactividad, intolerancia alimentaria e infecciones crónicas, incluyendo infecciones virales como hepatitis B y C, virus Epstein-Barr y virus del herpes simple, infecciones por *Helicobacter pylori* e infecciones parasitarias helmínticas.¹ Las UI representan 15 a 25 % de las urticarias crónicas; describiendo dos subgrupos: urticaria por mecanismos físicos y urticaria por mecanismos no físicos.^{6,9}

Patogenia

La activación de los mastocitos localizados en la dermis juega un papel importante en la patogénesis de la urticaria.⁷ Las señales que activan a los mastocitos aún no están definidas del todo, pero se cree que estos no solo responden a alérgenos que entran en contacto con las moléculas de IgE de su superficie, sino que también responden a estímulos como superantígenos, neuropéptidos, anticuerpos, agentes físicos, adenosín trifosfato (ATP), anafilotoxinas y agentes químicos.^{10,11,12}

La histamina y otros mediadores como el factor activador de plaquetas (PAF), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucinas (IL) 3, 4, 5, 6, 8, 13 determinan el desarrollo temprano de la inflamación, induciendo la activación de neuropéptidos (sustancia P, endorfinas, encefalinas) por las terminaciones nerviosas, vasodilatación, extravasación de plasma y reclutamiento de células inflamatorias; causando prurito, ardor y las lesiones clásicas de urticaria, ronchas.^{9,10} Las células inflamatorias recién involucradas en este proceso secretan mediadores inflamatorios, intensificándose y prolongando la respuesta inflamatoria.

El angioedema se presenta por aumento de la permeabilidad de los capilares mucosos, submucosos y vénulas poscapilares, con la consiguiente extravasación del plasma.⁶

Histología

Histológicamente, las ronchas se caracterizan por edema dérmico con dilatación de las vénulas poscapilares y los vasos linfáticos de la parte superior en la dermis e infiltración perivascular no necrosante predominantemente por linfocitos CD4+, monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos.⁹

Manifestaciones clínicas

Clínicamente, la roncha o habón es una lesión que puede aparecer en cualquier parte del cuerpo, presenta formas distintas, de variable tamaño y con tendencia a confluir. Las lesiones están caracterizadas por tener un área elevada de la piel, con palidez en su centro, rodeada de eritema refractario.⁹

El prurito es el síntoma predominante acompañado de sensación de ardor, incluso antes de que las lesiones aparezcan.³ Las lesiones se caracterizan por una rápida desaparición.

ción (en un curso de 1-24 horas). Aproximadamente 40 % de los pacientes con urticaria crónica presenta angioedema y en 10 % el angioedema es la manifestación principal.^{6,13}

El angioedema se caracteriza por inflamación en las capas profundas de la dermis y tejido subcutáneo, se acompaña de dolor o sensación de ardor, no se presenta prurito. Las membranas mucosas también se ven afectadas.⁹ Afecta la cara, los párpados, los labios, la lengua, las manos y la región anogenital; el edema puede afectar la laringe, lo que supone un peligro para la vida del paciente. Esta condición se resuelve en un lapso de 24-48 horas.^{10,13} La urticaria con o sin angioedema puede ser una manifestación de anafilaxia.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son eliminar los factores desencadenantes de los síntomas, tratar las enfermedades concomitantes y los síntomas de la enfermedad. El tratamiento farmacológico incluye la administración de antihistamínicos, antileucotrienos, corticosteroides orales, fármacos biológicos e inmunomoduladores.^{3,9,10,13,14}

Objetivos

Determinar la prevalencia de urticaria crónica en pacientes atendidos en la Unidad de Medicina Integral; conocer el grupo etario con mayor afección por esta condición e identificar cuál es el sexo más afectado por esta patología. Los pacientes estudiados fueron atendidos en una unidad médica privada especializada en alergia en la ciudad de Tehuacán, Puebla. El presente estudio se realizó debido a la falta de información epidemiológica en la región y a la necesidad de realizar intervenciones específicas en estos pacientes.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, observacional y retrolectivo. Para la recolección de datos se revisaron expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con urticaria crónica; el estudio se realizó en la Unidad de Medicina Integral de Tehuacán, única unidad médica privada especializada en alergología de la ciudad de Tehuacán, Puebla, en el periodo comprendido entre el primero de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2020. Durante este periodo se atendieron a 3548 pacientes con diversas patologías, de los cuales solo 398 pacientes fueron diagnosticados con urticaria crónica; finalmente se seleccionaron a solo 373 pacientes por medio de criterios de inclusión y exclusión.

Las principales variables recolectadas fueron el sexo: variable cualitativa, nominal y dicotómica (estableciendo una escala masculino-femenino, según el sexo biológico correspondiente); la edad: variable cuantitativa discontinua, agrupada por grupos etarios (lactantes, preescolares, escolares, adolescentes, adultos jóvenes, adultos maduros y adultos mayores), así como patología alérgica diagnosticada, en este caso, urticaria crónica. La población estudiada

fue mayoritariamente de la ciudad de Tehuacán y de comunidades aledañas.

Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó por medio del sistema de Microsoft Excel 2016 y el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows, versión 25.0. El procesamiento de datos se realizó en base a la estadística descriptiva, utilizando tablas y gráficos para representar los valores de las variables cualitativas, para las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central y de dispersión.

Resultados

En el periodo comprendido entre el primero de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2020, se atendieron 3548 pacientes, de los cuales 373 fueron diagnosticados con urticaria crónica; lo que equivale a una prevalencia de 10.5 %. Se encontró una edad media de la población de 26.05 años, con una desviación estándar de 20.03 años. En cuanto al género, se encontró que el sexo femenino fue el más prevalente, representando 59.5 % del total de la población estudiada; mientras que el sexo masculino representó 40.5 %. En el Cuadro 1 se muestran los resultados con mayor detalle.

En cuanto a la prevalencia de urticaria crónica por año, se encontró un incremento significativo por año, con 41 casos reportados (11 %) en el año 2015, posteriormente con 62 (16.6 %) en 2016, 49 (13.1 %) en 2017, 75 (20.01 %) en 2018, 89 (23.9 %) y 57 (15.3 %) en los años 2019 y 2020 respectivamente; cabe señalar que el año con mayor prevalencia de urticaria crónica fue 2019. En la Figura 1 se muestran los resultados con más detalle.

De acuerdo con la distribución por sexo, se observó que las mujeres presentaron mayor número de casos de urticaria crónica con respecto al sexo opuesto; el elevado número de casos fue registrado en todos los años a partir de la fecha de inicio del estudio.

En el año 2015 se presentaron 41 casos de urticaria crónica, siendo el año con menor número de casos registrados,

Cuadro 1. Características demográficas de 373 pacientes estudiados con urticaria crónica

Características demográficas	Valores
Edad (media \pm DE*)	26.05 (20.03)
Género (n (%))	
Femenino	222 (59.5 %)
Masculino	151 (40.5 %)

*DE = desviación estándar

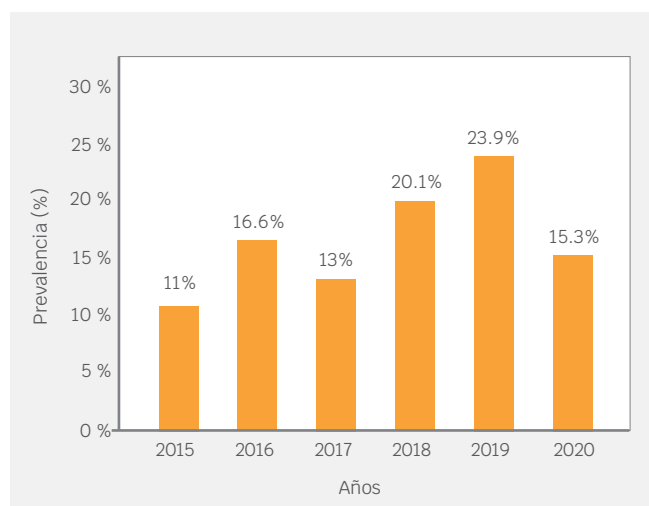


Figura 1. Prevalencia de urticaria por año (N = 373).

de los cuales, 18 (43.9 %) correspondieron al sexo masculino y 23 (56.1 %) al sexo femenino. En el año 2016 se registraron 62 casos de la enfermedad, de los cuales, 38 (61.3 %) correspondieron al sexo femenino y 24 (38.7 %) al sexo masculino. En el año 2017 se registraron 49 casos de urticaria crónica, de los cuales, 27 (55.1 %) correspondieron al sexo femenino y 22 (44.9 %) al sexo opuesto. En el año 2018 se registraron 75 casos de esta patología, de los cuales, 43 de ellos representaron 57.3 % de la población, correspondiendo al sexo femenino, mientras que 32 correspondieron al sexo masculino, representando 42.7 % del total de casos de ese año. En el año 2019 se presentaron 89 casos de esta patología, convirtiéndose el año con mayor número de casos registrados en este estudio, de los cuales 39 (43.8 %) correspondieron al sexo masculino y 50 (56.2 %) al sexo femenino. En el año 2020 se presentó un total de 57 casos de urticaria crónica, de los cuales 41 (71.9 %) correspondieron al sexo femenino y 16 (28.1 %) al sexo masculino. Los datos obtenidos se describen con mayor detalle en la Figura 2.

Por lo que se refiere a la distribución por edades, la prevalencia de urticaria más alta encontrada para los límites de edad en el año 2015 fue de 43.9 % (18 casos de los 41 reportados en ese año), siendo los adultos jóvenes (20-35 años) los más afectados, seguidos por los adolescentes (10-19 años) con ocho casos, representando 19.5 % y los adultos maduros (36-59 años) con siete casos (17.1 %). En el año 2016, el grupo etario más afectado fue el de adultos maduros con 16 casos de los 62 reportados aquel año, representando 25.8 % del total de casos, seguidos por los adultos jóvenes con 14 casos (22.6 %) y los adolescentes con ocho casos (12.9 %). En el año 2017 nuevamente los adultos jóvenes se situaron como el grupo etario más afectado por esta patología con 13 casos de los 49 registrados en ese año, representando 26.5 %,

seguidos por los adolescentes con 9 (18.4 %) y los adultos maduros con ocho (16.3 %); similarmente en los años 2018 y 2019 los adultos jóvenes fueron los más afectados, seguidos por los adultos maduros y adolescentes.

En el año 2020, los adultos maduros fueron los más afectados con esta patología, representando 31.5 % (18 casos), seguidos por los adultos jóvenes y los adolescentes con 17 (29.8 %) y nueve casos (15.7 %) respectivamente; en tanto que los preescolares y los adultos mayores fueron los grupos etarios con menor afectación, representado 1.7 % (1 caso) cada uno. En el Cuadro 2 se muestran los hallazgos con mayor detalle.

Discusión

Es importante que las unidades médicas especializadas en alergología conozcan la prevalencia de la urticaria crónica en su región y comunidades aledañas, en este caso la región de Tehuacán Puebla, ya que permite identificar la población en riesgo, los agentes causales y los alérgenos que participan en el desarrollo de la enfermedad; con el fin de desarrollar intervenciones específicas para prevenir el desarrollo de la enfermedad y sus futuras consecuencias tanto en la calidad de vida del paciente como en el impacto económico del mismo.

La prevalencia de UC encontrada en este estudio en el periodo comprendido entre el primero de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2020 fue de 10.5 %, muy por encima de lo descrito en diferentes estudios, esto se debe a que la población atendida en nuestra unidad médica en su mayoría padece únicamente enfermedades alérgicas. La prevalencia por año de urticaria crónica se muestra en la Figura 1.

En la Figura 1 se observa la prevalencia más alta de urticaria crónica en el año 2019 con 89 casos, representando 23.9 %, seguida del año 2018 con 75 (20.1 %), 2016 con 62 (16.6 %), 2020 con 57 (15.3 %), 2017 con 49 (13.1 %) y el año 2015 con 41 (11 %); con base en estos datos se puede señalar que la prevalencia de UC ha sufrido un incremento anual. En el año 2020 solo se registraron 57 casos de UC, así como una disminución global del número de pacientes atendidos usualmente en la unidad médica como resultado de la contingencia sanitaria ocasionada por el virus SARS-CoV-2.

La media de edad encontrada en nuestro estudio fue 26.05 ± 20.03 años. Si bien este rango de edad no concuerda con los hallazgos publicados por Arias Cruz A *et al.*⁴ (edad media de 39.9 años ± 15.6) o por lo encontrado por Hernández Ochoa C *et al.*¹⁵ (edad media de 33.92 años ± 16.8); sí se encuentran dentro de la tercera y quinta décadas de vida, similar a lo descrito por la bibliografía.

Con respecto al sexo, en nuestro estudio se encontró que la mayoría de los pacientes estudiados fue del sexo femenino (59.5 %), con razón de 1.4:1 con respecto al sexo masculino (40.5 %). Estos hallazgos son similares a lo descrito en la bibliografía y en múltiples publicaciones; como en lo encon-

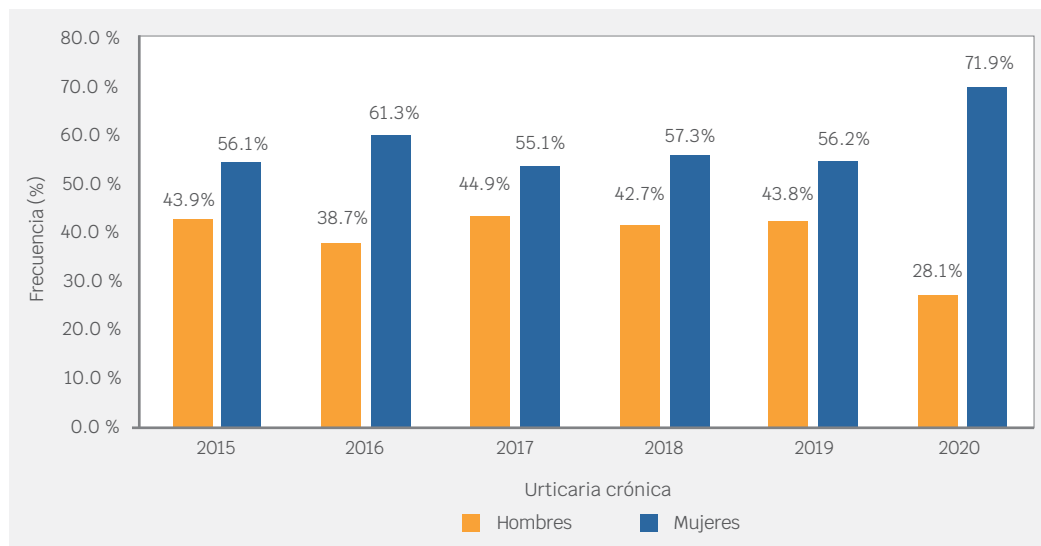


Figura 2. Porcentaje de hombres y mujeres con urticaria crónica en los años 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 y 2020 (N = 373).

trado por Arias Cruz A *et al.*⁴ en donde la proporción de mujeres fue 58.3 % y 41.7 % para los hombres, con una relación mujer-hombre de 1.4:1; o en lo descrito por Cruz Hernández A *et al.*⁵ en donde la proporción para el sexo femenino fue de 68.2 % y 21.8 % para el sexo masculino.

Al clasificar a la población de acuerdo con grupos etarios, se puede observar que los grupos más afectados por la UC fueron de: 19 a 34 años (adultos jóvenes) y los de 35 a 59 años (adultos maduros), seguidos por los adolescentes; datos similares se encontraron en lo publicado por Hernández Ochoa C *et al.*¹⁵ en donde los grupos más prevalentes de UC fueron los de: 20 a 30 años y 41 a 50 años. Con estos datos podemos asegurar que la edad usual de aparición de la UC es entre 20 a 50 años. En cuanto a las poblaciones más jóvenes se encontró que en el año 2015 la prevalencia de UC en

lactantes y escolares fue de 2.4 % y 9.8 % respectivamente, alcanzando una prevalencia en el año 2019 de 11.2 % para lactantes y 5.6 % para escolares; con estos datos se afirma que la prevalencia de UC en lactantes y escolares ha aumentado significativamente en los últimos años.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en la presente investigación reflejan datos semejantes a los reportados en diferentes investigaciones.^{16,17,18,19} En nuestra unidad médica la prevalencia de UC en la consulta fue de 10.5 %. Además, la urticaria crónica fue más frecuente en el sexo femenino a una razón de 1.4:1 con respecto al sexo masculino. La prevalencia de UC ha aumentado significativamente en los últimos años y en especial en pacientes jóvenes (lactantes, preescolares y escolares). El grupo de edad

Cuadro 2. Prevalencia de urticaria (%) según el grupo etario y año. N = 373

Grupo etario	2015		2016		2017		2018		2019		2020	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Lactantes	1	2.4	9	14.5	9	18.4	7	9.3	10	11.2	5	8.7
Preescolares	0	0	6	9.7	1	2	3	4.0	10	11.2	1	1.7
Escolares	4	9.8	3	4.8	6	12.2	11	14.7	5	5.6	6	10.5
Adolescente	8	19.5	8	12.9	9	18.4	14	18.7	14	15.7	9	15.7
Adulto joven	18	43.9	14	22.6	13	26.5	23	30.7	22	24.7	17	29.8
Adulto maduro	7	17.1	16	25.8	8	16.3	15	20.0	19	21.3	18	31.5
Adulto mayor	3	7.3	6	9.7	3	6.1	2	2.7	9	10.1	1	1.7
Total	41	100	62	100	49	100	75	100	89	100	57	100

más afectado por la UC es de 19 a 34 años y de 35 a 59, la edad usual de aparición de la UC es entre 20 a 59 años.

Este estudio constituye un referéndum para posteriores investigaciones acerca de esta enfermedad en la región de

Tehuacán, Puebla, contribuyendo a enriquecer la información epidemiológica con la que actualmente se cuenta y de esta manera, generar medidas específicas inclinadas a contribuir el mejor control de la enfermedad.

Referencias

- Chérrez-Ojeda I, Robles-Velasco K, Bedoya-Riofrio P, Schmid-Grendelmeier P, Chérrez S, Colbatzky F, et al. ¿Es posible simplificar el abordaje diagnóstico de urticaria crónica? Una lista de verificación de información clínica. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(3):309-326. DOI: 10.29262/ram.v64i3.276
- Rojo-Gutiérrez MI, Flores-Ruvalcaba CN, Mellado-Ábrego J, Castillo-Narváez G, Ramírez-Rojo D. Utilidad de los estudios en busca de autoinmunidad en pacientes con urticaria crónica espontánea. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(3):175-181. DOI: 10.29262/ram.v62i3.104
- Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Chanyachailert P, Korkij W, Chunharas A, et al. Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34(3):190-200. Disponible en: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2016/10/3.-AP0817.pdf>
- Arias-Cruz A, González-Díaz SN, Macías-Weinmann A, Ibarra-Chávez JA, Sánchez-Guerra D, Leal-Villareal L, et al. Calidad de vida en urticaria crónica y su relación con el impacto económico y control de la enfermedad en pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Monterrey, México. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(3):250-258. DOI: 10.29262/ram.v65i3.398
- Cruz-Hernández A, Caballero-López CG, López-García AI, Rivero-Yeverino D, Arana-Muñoz O, Papaqui-Tapia JS, et al. Prevalencia de la urticaria crónica y su perfil clínico epidemiológico. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2019;28(2):47-50. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2019/al192c.pdf>
- Holguín-Gómez L, Vásquez-Ochoa LA, Cardona R. Angioedema. *Rev Alerg Mex.* 2016;63:373-384. DOI: 10.29262/ram.v63i4.220
- 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
- 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):117-193. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/49/66>
- Kudryavtseva AV, Neskorodova KA, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(1):17-24. DOI: 10.1111/pai.12967
- Holtzhausen J. Urticaria and angioedema – more than just skin deep! *Prof Nurs Today.* 2017;21:7-12. DOI: 10.4102/safp.v59i1.4607
- Netti E, Foti C, Ambrifi M, Baiardini I, Bianchi L, Borghi A, et al. Urticaria: recommendations from the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology. *Clin Mol Allergy.* 2020;18:8. DOI: 10.1186/s12948-020-00123-8
- Seirin-Lee S, Yanase Y, Takahagi S, Hide MI. A single reaction-diffusion equation for the multifarious eruptions of urticaria. *PLoS Comput Biol.* 2020;16(1):1-18. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007590
- Nowicki RJ, Grubska-Suchanek E, Jahnz-Różyk K, Kruszewski J, Trzeciak M, Wilkowska A, et al. Urticaria. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society and the Polish Society of Allergology. *Dermatol Rev Przegł Dermatol.* 2020;7(1):1-14. DOI:10.5114/pja.2020.93829
- Larenas-Linnemann D, Sánchez-Borges M, del Río-Navarro B, Alonzo-Romero-Pareyón ML, Maldonado-García CA, Mendoza-López E, et al. Antihistamínicos en el tratamiento de la urticaria en México. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(3):157-174. DOI: 10.29262/ram.v62i3.103
- Hernández-Ochoa C, Gómez-Gómez C, Rodríguez-Rodríguez I, Riquelme-Heras, de la Garza-Navarro RE, González-Díaz SN, 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. *Med Univer.* 2013;15(60):114-117. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-prevalencia-urticaria-cronica-patologias-asociadas-X1665579613496113>
- López-Valentín E, Pedroza-Meléndez A, Huerta-López JG. Urticaria crónica en niños. Revisión sistemática. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2020;29(1):16-30. DOI: 10.35366/93322
- Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, González-Aveledo L. Urticaria en niños atendidos en servicios de alergología. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(2):90-98. DOI: 10.29262/ram.v61i2.31
- Tincopa-Wong OW. Urticaria y angioedema: una visión general. *Acta Med Per.* 2014;31(2):111-124. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=96631575008>
- Naseerudeen N, Khuraiya S, Jain VK, Khullar R, Kachhawa D, et al. A study of various investigative modalities in establishing the cause of chronic urticaria. *Indian J Allergy Asthma Immunol.* 2019;33(2):98-104. DOI: 10.4103/ijaai.ijaai_28_18

ORCID

Jorge Zamitiz-Hernández, 0000-0001-9396-1764; Rodolfo Celio-Murillo, 0000-0002-2787-933X; María Angélica Torres-Reyes, 0000-0002-7998-3200; Reynaldo León-Aguilar, 0000-0001-6566-7322; Vania Ramírez-González, 0000-0003-3993-0056

Correlation between insufficiency or deficiency of vitamin D levels and interleukins 1 β and 6

Correlación entre la insuficiencia o deficiencia de los niveles de vitamina D y las interleucinas 1 β y 6

Luis Fernando Zavala-Jonguitud,¹ Juan Carlos Anda,¹ Miguel Guillermo Flores-Padilla,¹ Carla Pérez,² José Daniel Juárez-Villa¹

Abstract

Objectives: The primary objective of this study was to define the relationship between vitamin D levels and interleukins (IL) 1 β and 6 as inflammatory markers in a healthy population. As a secondary objective, to measure the prevalence of insufficiency/ deficiency of vitamin D in the same population.

Methods: A sample of 43 healthy blood donors, without chronic-degenerative, inflammatory, or infectious diseases, and without obesity, was selected. Serum levels of IL-1 β and IL-6 were measured in individuals with insufficiency or deficiency of vitamin D. The correlation between vitamin D and interleukins was measured using Spearman's rho.

Results: No correlation was found between levels of vitamin D and interleukins. In addition, a prevalence of insufficiency/deficiency of vitamin D was found in 95.3% of the sample.

Conclusions: In healthy subjects with deficiency or insufficiency of vitamin D, there is no association between the levels of this vitamin and IL-1 β and IL-6.

Key words: Vitamin D; Inflammation; Interleukin 1 β ; Interleukin 6

Resumen

Objetivos: El objetivo primario de este estudio fue definir la relación entre los niveles de vitamina D y las interleucinas (IL) 1 β y 6, como marcadores inflamatorios en población sana. Como objetivo secundario, medir la prevalencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D en la misma población.

Métodos: Se seleccionó una muestra de 43 donadores de sangre sanos, sin enfermedades crónico-degenerativas, inflamatorias o infecciosas, y sin obesidad. A los individuos con insuficiencia o deficiencia de vitamina D se les midieron niveles séricos de IL-1 β e IL-6. Se midió la correlación de vitamina D e interleucinas mediante rho de Spearman.

Resultados: No se encontró correlación entre los niveles de vitamina D y las interleucinas. Adicionalmente, se encontró una prevalencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D en 95.3 % de la muestra.

Conclusiones: En sujetos sanos con deficiencia o insuficiencia de vitamina D, no existe correlación entre los niveles de esta vitamina y de IL-1 β e IL-6.

Palabras clave: Vitamina D; Inflamación; Interleucina 1 β ; Interleucina 6

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

²Centro Médico ABC, Departamento de Geriátrica, Ciudad de México, México

Correspondencia: Luis Fernando Zavala-Jonguitud.

l_f_z_j@yahoo.com

Recibido: 26-03-2021

Aceptado: 22-07-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i3.885



Introducción

La deficiencia de vitamina D (VitD) es un problema de salud pública, cuya prevalencia a nivel mundial se estima en mil millones de personas.^{1,2} Los datos en México indican que entre 37 y 91 % de la población tiene insuficiencia de esta vitamina.^{3,4,5}

Desde 1849 se documentó que la suplementación de aceite de hígado de bacalao (sustancia rica en VitD) se asociaba con “evidente mejoría” en los pacientes con tuberculosis pulmonar.⁶ Fue hasta 1980 cuando se demostró *in vitro* que la suplementación de di-hidroxitamina D3 incrementaba la capacidad de monocitos humanos para controlar la proliferación de *M. tuberculosis*.⁷ Ahora sabemos que la VitD no es una “amina vital”, sino una pro-hormona,⁸ necesaria para la homeostasis del metabolismo calcio-fósforo y la salud ósea, y que tiene una estrecha relación con el sistema inmune.

Las células del sistema inmune innato y adquirido tienen receptores de vitamina D con múltiples funciones.⁹ En macrófagos y neutrófilos induce la síntesis de catelicidina, un péptido con actividad antimicrobiana. Del mismo modo, los patrones de daño asociados con patógenos incrementan la síntesis de la 1,25-hidroxilasa, ejerciendo así una acción paracrina que aumenta la disponibilidad local de la forma activa de esta hormona.¹⁰

En las células T, la VitD favorece la diferenciación hacia un fenotipo tolerogénico Th2, alejándolas de un fenotipo *helper* Th1. En cultivos celulares *in vitro* se ha documentado que la exposición a 1,25-hidroxivitamina D disminuye la producción de interferón gamma (INF γ) y de interleucina (IL)-2, e incrementan la producción de IL-5 e IL-10.⁹ Este patrón de citocinas traduce menos inflamación, consistente con el perfil tolerogénico Th2 mencionado.

La inflamación crónica se considera un factor de riesgo para presentar enfermedades diversas como eventos cardiovasculares y enfermedad renal, pero también otras como cáncer y demencia, que tienen en común envejecimiento y degeneración celular.^{11,12,13,14} Esta degeneración celular, medida según el grado de acortamiento telomérico, ha sido ya documentada en estados de deficiencia de VitD.¹⁵

Más que considerar a la deficiencia de VitD como un factor proinflamatorio, es probablemente la pérdida de un mecanismo de inmunorregulación lo que al final podría traducirse en un estado inflamatorio (Figura 1).

Objetivos

Determinar la relación entre niveles deficientes e insuficientes de VitD y los niveles séricos de las citocinas IL 1- β e IL 6 como marcadores de inflamación, en pacientes sanos, sin otros factores inflamatorios como obesidad, enfermedades crónicas o tabaquismo.

Métodos

Se realizó un estudio de tipo observacional, diseño transversal y analítico. Se seleccionó una muestra de sujetos sa-

nos que acudieron voluntariamente a donar sangre al Banco Central de Sangre del Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Criterios de inclusión: Sujetos mayores de 18 años que cumplieran los requisitos para la donación de sangre —entre los que se incluyen signos vitales, biometría hemática y glucosa, urea y creatinina séricas dentro de parámetros normales—, y que aceptaron participar en el estudio. Criterios de exclusión: sujetos con diagnóstico previo de diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades autoinmunes, enfermedades granulomatosas, inflamatorias crónicas, cualquier enfermedad crónico-degenerativa, antecedente de o cáncer activo, demencia, infección en los últimos 15 días o índice de masa corporal < 18 o > 30. Se realizó consentimiento informado para la toma de muestra y realización de estudios y recolección de datos. Según el artículo 17 RLGS-MIS: investigación con riesgo mínimo.

A los sujetos incluidos se les midieron de forma inicial los niveles de VitD en un equipo LIAISON XL DiaSorin mediante inmunoensayo con quimioluminiscencia y separación magnética de micropartículas. El suero restante se almacenó a -80°C . Posteriormente, se seleccionaron los pacientes con niveles de VitD < 30 ng/mL, y se les realizó determinación cuantitativa de IL-1 β e IL-6. La determinación de IL-1 β se realizó en un equipo IMMULITE SIEMENS por ensayo inmunométrico por quimioluminiscencia en dos sitios, en fase sólida. La determinación de IL-6 se realizó en un equipo IMMULITE SIEMENS mediante ensayo inmunométrico por quimioluminiscencia secuencial marcado por enzima, en fase sólida.

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra para un error alfa de 5 % y un error beta de 20 %, con una relación expuestos a no expuestos de 9:1, tomando en cuenta una prevalencia de insuficiencia de VitD de 90 %. Se espera un porcentaje de no expuestos positivos de 5 % y de expuestos positivos de 70 %. Se obtuvo un total de 22, 27 y 43 pacientes por las fórmulas de Elsy, Fleiss y Fleiss con corrección de continuidad respectivamente, por lo que se seleccionó este último.

Se consideraron niveles de suficiencia de VitD ≥ 30 ng/mL, deficiencia < 30 ng/mL e insuficiencia < 20 ng/mL.¹ Para la IL-1 β se consideran niveles normales ≤ 5 pg/mL, y para IL-6 < 3.4 pg/mL, acorde con los valores de corte del laboratorio.

Se dividió a los sujetos en tres grupos, según la medición de VitD: deficiencia, insuficiencia e insuficiencia grave (< 10 ng/mL). Se realizó estadística descriptiva para las variables cualitativas resumidas como frecuencia y porcentajes, para las variables cuantitativas se exploró tipo de distribución usando sesgo y curtosis, y comprobación con la prueba de hipótesis Kolmogorov-Smirnov. Las variables con libre distribución se presentaron como mediana y rango intercuartil, y las de distribución normal como media y desviación estándar. La diferencia entre muestras no relacionadas de distribución libre se calculó por Kruskal-Wallis, y de variables cualitativas de distribución normal por t Student. Se realizó

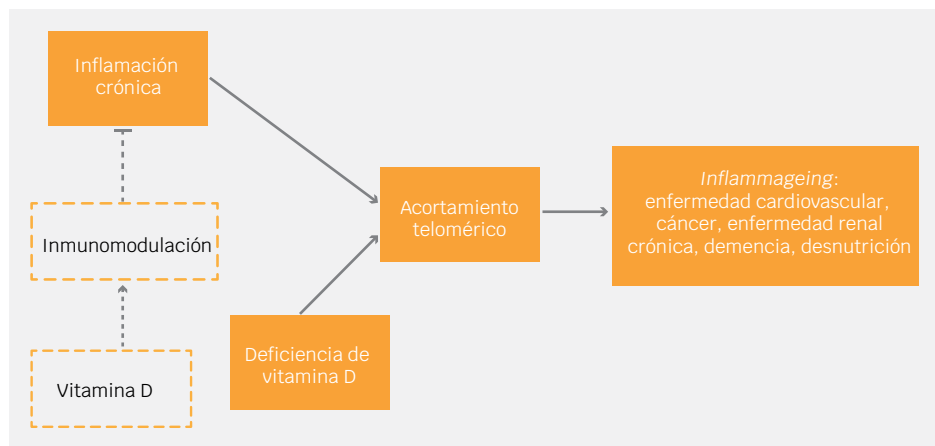


Figura 1. La inflamación crónica y la deficiencia de vitamina D inducen alteraciones similares, como acortamiento telomérico (líneas continuas). Más que por un efecto directo de la vitamina D sobre el ADN, es a través de la pérdida de la inmunomodulación, que se favorece un entorno inflamatorio con todas sus consecuencias (líneas discontinuas).

como medida exploratoria, correlación entre niveles de vitamina D e interleucinas, por medio de la prueba rho de Spearman para variables de libre distribución.

Resultados

De los 43 pacientes tamizados, 41 (95.3 %) tuvieron niveles de VitD < 30 ng/mL. De estos, 46.3 % fueron mujeres y 53.7 % fueron hombres. La edad media fue de 36.49 años, el peso de 73.78 kg y la talla de 166 cm. El IMC promedio fue de 26.52 kg/m²; 70 % presentaba sobrepeso.

En cuanto a los niveles de VitD: 24.3 % de los sujetos tuvo niveles de 20 a 30 ng/mL, 65.8 % tuvo de 10 a 20 ng/mL, y 9.7 % de los pacientes tuvo < 10 ng/mL. Se encontró una mayor prevalencia de insuficiencia e insuficiencia grave entre mujeres, y no hubo diferencia entre los grupos con y sin sobrepeso (Cuadro 1).

De los 41 participantes, solo tres (7.4 %) tuvieron niveles > 5.0 pg/mL de IL-1 β . Dos fueron mujeres y uno fue hombre, sus valores de VitD fueron 5.2, 11.3 y 13.5 ng/mL.

Interesantemente, 36/41 sujetos (87.8 %) tuvieron una determinación de IL-6 por encima del límite superior normal, con una mediana de 4.2; un rango intercuartilar de 1.8 y un valor máximo de 15.5 pg/mL.

Se realizó prueba de correlación entre los niveles de VitD y las interleucinas, en la cual no se encontró ninguna relación entre ellas: con IL-1 β presentó una r -0.004, y para IL-6 la r fue de -0.047.

Se categorizó a los niveles de VitD en deficiente e insuficiente, y en niveles normales y elevados de las IL, para correr un subanálisis de correlación de dos variables con la prueba de Phi, sin encontrar diferencia entre los niveles de deficiencia e insuficiencia.

Discusión

La relación entre deficiencia/insuficiencia de VitD en pacientes aparentemente sanos, y la elevación de marcadores inflamatorios fue documentado por Elizondo-Montemayor

en población mexicana, al encontrar en un grupo de 23 pacientes, una estrecha asociación entre deficiencia de VitD e incremento en los niveles del factor de necrosis tumoral alfa.⁵ En este estudio, en el que se incluyeron sujetos con obesidad y tabaquismo, no se encontró correlación con IL-6.

A pesar de que nosotros excluimos estos factores y de que más de 80 % de nuestra muestra tuvo niveles de IL-6 por encima del rango de referencia, no encontramos que existiera correlación entre los niveles de vitamina D y estas interleucinas.

Como fortaleza de este estudio, encontramos que se excluyeron participantes con causas evidentes de inflamación al seleccionar sujetos que se consideraron sanos, y con signos vitales, BH, glucosa, urea y creatinina séricas dentro de parámetros normales. Sin embargo, sabemos que algunos otros factores, como la actividad física,¹⁶ el tipo de dieta¹⁷ y la exposición a toxinas ambientales,¹⁸ tienen una estrecha correlación con el sistema inmunológico, variables que no fueron estudiadas en el estudio y constituyen su principal limitación al no poder realizar un análisis multivariado entre estas, la variable estudiada y la IL-6, para explicar la causa de la elevación de este marcador en un porcentaje tan alto de la población estudiada.

Por otro lado, llama la atención que dentro de las muestras tomadas en una población de las características antes mencionadas exista una prevalencia estimada tan alta de insuficiencia y deficiencia de VitD. Independientemente de no haber encontrado correlación con el perfil bioquímico inflamatorio en este grupo de pacientes, los efectos de esta hormona sobre la salud ósea y la homeostasis calcio-fósforo son claros, por lo que en opinión de los autores vale la pena considerar realizar un tamizaje, aún en población sana, para iniciar suplementación de ser necesario.

Conclusiones

En pacientes sanos, con deficiencia o insuficiencia de vitamina D no existe correlación entre los niveles de esta sustancia y los de IL-1 β e IL-6. En esta población, la prevalencia

Cuadro 1. Niveles de Vitamina D versus características basales de la población

Vitamina D	Suficiencia (n = 2)		Deficiencia (n = 10)		Insuficiencia (n = 27)		Insuficiencia grave (n = 4)		p
	Mediana (RIC)		Mediana (RIC)		Mediana (RIC)		Mediana (RIC)		
Edad	32 (26-38)		36 (31-45)		36 (27-43)		39 (23-47)		0.940*
Peso	81.5 (81-82)		74 (71-88)		75 (65-80)		71 (61-72)		0.219*
Talla	1.76 (1.70-1.83)		1.70 (1.69-1.75)		1.65 (1.60-1.72)		1.57 (1.55-1.59)		0.005*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sexo									
Mujer	1	50	1	10	14	51.9	4	100	0.002**
Hombre	1	50	9	90	13	48.1	0	0	
IMC									
< 25	1	50	4	44	7	26	1	25	0.358**
> 25	1	50	5	56	20	74	3	75	

*Valores de p obtenidos por prueba Kruskal-Wallis; **Chi cuadrada de tendencia lineal; RIC = rango intercuartilar.

encontrada de deficiencia de vitamina D es mayor a 95 %, más alta que la reportada previamente en nuestro país.^{3,4}

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para realizar este artículo.

Responsabilidades éticas

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos, de acuerdo con la Organización

Mundial de la Salud y al Reglamento Nacional General de Salud en Materia de Investigación para la salud, y con la declaración de Helsinki de 1975, enmendado en 1989. De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se considera un estudio de investigación con riesgo mínimo. Fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud.

Agradecimiento

Al personal del Banco Central de Sangre y del Laboratorio Clínico del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Referencias

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281. DOI: 10.1056/NEJMr070553
- Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MG, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1430(1):44-79. DOI: 10.1111/nyas.13968
- Flores M, Sánchez-Romero LM, Macías N, Lozada A, Díaz E, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2011.
- Clark P, Vivanco-Muñoz N, Talavera Piña J, Rivas-Ruiz R, Huitrón G, Chico-Barba G, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Mexicans aged 14 years and older and its correlation with parathyroid hormone. *Arch Osteoporos.* 2015;10:225. DOI: 10.1007/s11657-015-0225-4
- Elizondo-Montemayor L, Castillo E, Rodríguez-López C, Villarreal-Calderon JR, Gómez-Carmona M, Tenorio-Martínez S, et al. Seasonal variation in vitamin D in association with age, inflammatory cytokines, anthropometric parameters, and lifestyle factors in older adults. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:5719461. DOI: 10.1155/2017/5719461
- Williams CJB. On the use and administration of cod-liver oil in pulmonary consumption. *Lond J Med.* 1849;1(1):1-18. Disponible en:

- https://www.jstor.org/stable/25493680?seq=2#metadata_info_tab_contents
7. Rook GAW, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmall R, O'Riordan J, et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology*. 1986;57(1):159-163. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1453883/>
 8. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689S-1896S. DOI: 10.1093/ajcn/80.6.1689S.
 9. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2015;88(5):441-450. DOI: 10.1007/s00109-010-0590-9.
 10. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*. 2004;173(5):2909-2912. DOI: 10.4049/jimmunol.173.5.2909
 11. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(s1):S4-S9. DOI: 10.1093/gerona/glu057
 12. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Nader R. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836-843. DOI: 10.1056/NEJM200003233421202
 13. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505-522. DOI: 10.1038/s41569-018-0064-2.
 14. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Ciuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576-590. DOI: 10.1038/s41574-018-0059-4
 15. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Paximadas D, Kimura M, Nessa A, et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1420-1425. DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1420
 16. Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL. Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2017;21(8):670-676. DOI: 10.1136/bjsports-2016-095999
 17. Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western diet and the immune system: an inflammatory connection. *Immunity*. 2019;51(5):794-811. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.09.020
 18. Thompson PA, Khatami M, Bagloli CJ, Sun J, Harris S, Moon EY, et al. Environmental immune disruptors, inflammation and cancer risk. *Carcinogenesis*. 2015;36(Suppl 1):S232-S253. DOI: 10.1093/carcin/bgv038

ORCID

Luis Fernando Zavala-Jonguitud, 0000-0002-6405-7810; Juan Carlos Anda, 0000-0003-0290-2078;

Miguel Guillermo Flores-Padilla, 0000-0003-0697-620X; Carla Pérez, 0000-0003-0956-2096; José Daniel Juárez-Villa, 0000-0002-6462-8935

The involvement of vitamin A in the production of secretory IgA in the respiratory epithelium for potential protection against SARS-CoV-2 infection

Participación de la vitamina A en la producción de IgA secretora en el epitelio del tracto respiratorio para la potencial protección de infección por SARS-CoV-2

Francisco Javier Turrubiates-Hernández,¹ Jorge Hernández-Bello,¹ Edith Oregón-Romero,¹ Guillermo González-Estevez,¹ José Francisco Muñoz-Valle¹

Abstract

SARS-CoV-2 continues to infect thousands of people around the world. It has been established that the main transmission mechanism of this virus is via airborne route, which is why it initially infects the respiratory tract. Currently, the effectiveness of medications used against COVID-19 is limited, and although immunization programs have been initiated, there is international inequality in the distribution of vaccines. Accordingly, the search for adjuvant therapies continues to be an alternative for research. Supplementation with vitamin A has been associated to the decrease of mortality from infection; this effect could be mediated by retinoic acid (RA), which is the active metabolite of vitamin A that exerts immunomodulatory functions. According to preclinical studies, RA favors the production of secretory immunoglobulin A (IgA) in the respiratory tract. In addition to this, the retinol-binding protein has been correlated with the concentration of IgA and neutralizing antibodies in patients with influenza. Therefore, this review aims to address the involvement of vitamin A in the production of secretory IgA in the respiratory epithelium in order to highlight its potential protection against SARS-CoV-2 infection.

Key words: Vitamin A; SARS-CoV-2; Immunoglobulin A; Retinol; COVID-19

Resumen

El SARS-CoV-2 continúa infectando a miles de personas a nivel mundial. Se ha establecido que el principal mecanismo de transmisión del SARS-CoV-2 es por vía aérea, por lo que infecta inicialmente el tracto respiratorio. Actualmente, la eficacia de los fármacos utilizados contra COVID-19 es limitada y a pesar de que los programas de inmunización han iniciado, existe una desigualdad internacional en la distribución de vacunas. En este sentido, la búsqueda de terapias coadyuvantes continúa siendo una alternativa para su investigación. La suplementación con vitamina A se ha asociado con la reducción de mortalidad por infecciones; este efecto podría ser mediado por el ácido retinoico (AR), un metabolito activo de esta vitamina, que ejerce funciones inmunomoduladoras. De acuerdo con estudios preclínicos, el AR favorece la producción de inmunoglobulina A (IgA) secretora en el tracto respiratorio. Aunado a esto, la proteína de unión a retinol se ha correlacionado con la concentración de IgA y anticuerpos neutralizantes en pacientes con influenza. Por lo tanto, la presente revisión tiene como objetivo abordar la participación de la vitamina A en la producción de la inmunoglobulina A secretora en el epitelio del tracto respiratorio para resaltar su potencial función protectora contra la infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: Vitamina A; SARS-CoV-2; Inmunoglobulina A; Retinol; COVID-19

¹Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Guadalajara, Jalisco, México

Correspondencia: José Francisco Muñoz-Valle.
biologiamolecular@hotmail.com

Recibido: 15-08-2021

Aceptado: 15-09-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i3.977



Introducción

A finales de diciembre de 2019, un brote de neumonía de origen desconocido en pacientes de Wuhan, China, llevó a la identificación de un nuevo coronavirus (CoV) con implicaciones alarmantes en la salud humana.¹ Una vez aislado y analizado filogenéticamente, el nuevo CoV fue llamado CoV de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2).² En algunos casos, la infección por SARS-CoV-2 puede ser asintomática; sin embargo, entre los pacientes que desarrollan síntomas (enfermedad del CoV 2019, COVID-19), aproximadamente 20 % presenta enfermedad severa o crítica que requiere cuidados intensivos y que en determinados casos ocasiona la muerte.³ De acuerdo con la Universidad Johns Hopkins, al 10 de septiembre de 2021, este virus ha infectado a más de 223 millones de personas y provocado más de 4.6 millones de decesos alrededor del mundo.⁴

A pesar de los avances en el conocimiento del curso clínico de esta enfermedad y en la investigación terapéutica, se dispone de resultados limitados sobre la eficacia de fármacos antivirales, antiinflamatorios e inmunomoduladores.⁵ Así también, aunque los programas de inmunización por vacunación han dado inicio y mostrado una buena eficacia para prevenir infecciones y casos graves, existe desigualdad internacional en la distribución de las vacunas para COVID-19.⁶

Por lo anterior, además de las estrategias preventivas de contagio que incluyen el distanciamiento físico y el uso rutinario de cubrebocas, se propone la adopción o mantenimiento de un estilo de vida saludable puesto que es esencial para una respuesta inmune favorable.⁷

Entre las medidas de prevención relacionadas con un estilo de vida saludable, la nutrición es fundamental. En particular, se reconoce que el estado subóptimo de micronutrientes conduce a una alteración de la respuesta inmune innata y adaptativa que impacta negativamente en la resistencia a infecciones.^{7,8} Las vitaminas y minerales actúan complementariamente en la respuesta inmune; por lo tanto, actualmente se han desarrollado investigaciones para evaluar el efecto terapéutico adyuvante de micronutrientes en COVID-19, dentro de los cuales, la vitamina D y vitamina C destacan debido a sus efectos inmunomoduladores y antioxidantes, respectivamente.⁵ No obstante, otra de las vitaminas sugeridas como tratamiento profiláctico o adyuvante de COVID-19 es la vitamina A.⁹

El ácido retinoico (AR) es el metabolito activo de la vitamina A encargado de ejercer efectos inmunomoduladores. En particular, el AR interactúa con sus receptores nucleares para reprimir o activar la transcripción de genes en diferentes células del sistema inmune, por ejemplo: en células dendríticas, macrófagos, células T y células B.^{9,10} Además, se ha descrito que esta vitamina es necesaria para la homeostasis de los tejidos epiteliales.¹⁰ Por lo tanto, tomando en cuenta el mecanismo de ingreso del SARS-CoV-2, la presente revisión tiene como objetivo abordar la participación de la vitamina A

en la producción de la inmunoglobulina A secretora en el epitelio del tracto respiratorio para resaltar su potencial función protectora contra la infección por SARS-CoV-2.

Infección por SARS-CoV-2

Los CoV son virus envueltos que se caracterizan por tener un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo de 29 a 32 kilobases.¹¹ Existen cuatro géneros de CoV que pertenecen a la subfamilia *Coronavirinae*; sin embargo, los que infectan a mamíferos son los α -CoV y β -CoV. Antes de la identificación del SARS-CoV-2, únicamente se conocían seis especies dentro de estos géneros con relevancia en la salud humana.^{11,12} Cuatro (229E, OC43, NL63 y HKU1) ocasionan síntomas leves como el resfriado común. En contraste, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS)-CoV, el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS)-CoV y el actual SARS-CoV-2 causan daño pulmonar que puede ser fatal.^{11,11}

Los CoV se conforman de cuatro proteínas estructurales: espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N).¹¹⁻¹³ La proteína S es la encargada del ingreso del SARS-CoV-2 a las células del huésped. En la subunidad S1 de la proteína S se encuentra ubicado el dominio de unión al receptor (RBD) que utiliza a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor de entrada.^{11,13,14} Tras la unión de la proteína S con la ACE2, la proteasa de serina transmembrana 2 (TMPRSS2) ocasiona la escisión de la proteína S que da como resultado la fusión de las membranas viral y celular.^{12,15} Finalmente, el genoma viral se libera en el citoplasma de la célula huésped y aprovecha los recursos celulares para replicarse. En consecuencia, se puede desencadenar una respuesta inmune exacerbada caracterizada por una producción incontrolada de citocinas proinflamatorias, responsable del síndrome de dificultad respiratoria aguda y disfunción multiorgánica.^{11,12}

Aun cuando la ACE2 se expresa en diferentes tejidos, Zou *et al.* reportaron que el tracto respiratorio inferior, esófago, pulmón, corazón, íleon, riñón y vejiga tienen un mayor porcentaje de células positivas a ACE2. Por lo tanto, estos órganos son de alta vulnerabilidad a la infección por el SARS-CoV-2.¹⁶ No obstante, la principal ruta de transmisión de este virus es por vía aérea, por lo que infecta principalmente la vía respiratoria de los individuos expuestos a gotículas y aerosoles expedidos por sujetos infectados.^{12,17} En este sentido, el epitelio del tracto respiratorio es fundamental en la primera línea de defensa contra agentes patógenos, ya que además de formar una barrera física, las células epiteliales regulan la respuesta inmune innata y adaptativa.¹⁸

Absorción y metabolismo de la Vitamina A

El término vitamina A incluye varias moléculas liposolubles que al ser metabolizadas ejercen funciones biológicas esenciales. Esta vitamina se obtiene a través de los alimentos ya sea como vitamina A preformada o provitamina A.^{19,20} La vi-

tamina A preformada corresponde al retinol y sus ésteres que se encuentran en fuentes animales como hígado de res, huevo, lácteos y pescado.^{19,21} Por su parte, la provitamina A engloba a los carotenoides (β -caroteno, α -caroteno y β -criptoxantina) que provienen de fuentes vegetales de color naranja y amarillo como zanahoria, calabaza, papaya y mango; sin embargo, los carotenoides deben ser convertidos a retinol para llevar a cabo sus funciones fisiológicas.^{21,22,23}

La absorción tanto de la vitamina A preformada como de la provitamina A ocurre principalmente en las células epiteliales del duodeno.²⁰ Una vez que la vitamina A ingresa a los enterocitos, la enzima lecitina retinol aciltransferasa (LRAT) convierte a ambas clases de esta vitamina en ésteres de retinilo.^{10,24} Los lípidos en la dieta facilitan la absorción de la vitamina A, aunque también son necesarios para la formación de quilomicrones, puesto que los ésteres de retinilo son empaquetados en ellos para su incorporación a la circulación.^{10,20,25} Los hepatocitos captan hasta el 78 % de estos quilomicrones para su hidrólisis a retinol por acción de la hidrolasa de ésteres de retinilo o por la lipoproteína lipasa.^{20,26} Posteriormente, en condiciones de suficiencia, el retinol es transferido a las células estelares hepáticas que, por acción de la LRAT se vuelven a formar en ésteres de retinilo para su almacenamiento en gotas lipídicas.^{20,27} Cuando los tejidos periféricos requieren retinol, los ésteres de retinilo se hidrolizan nuevamente y son enviados hacia los hepatocitos en donde el retinol es incorporado a su proteína de transporte, la proteína de unión a retinol (RBP).^{9,10,20}

A pesar de que se ha sugerido que el retinol libre puede cruzar por sí mismo las bicapas fosfolipídicas, el principal mecanismo de ingreso del retinol a los tejidos periféricos es a través del reconocimiento de la RBP por la proteína estimulada por ácido retinoico 6 (STRA6); sin embargo, la expresión de este receptor se limita en ciertos tejidos.^{9,10,20,28} Después de la incorporación del retinol en el citosol, este es oxidado a retinal por medio de una enzima de expresión ubicua, la alcohol deshidrogenasa (ADH).^{29,30} Finalmente, el retinal es oxidado por la reacción catalítica irreversible de la retinal deshidrogenasa (RALDH) para la formación de AR.²⁴ No obstante, la expresión de las isoformas de la RALDH se limita en ciertos tipos celulares, particularmente, en células del epitelio intestinal y en células dendríticas (DC) y macrófagos de los ganglios linfáticos mesentéricos y de las placas de Peyer.^{30,31,32} Por lo tanto, las células del epitelio intestinal pueden metabolizar vitamina A inmediatamente después de su absorción.¹⁰

Existen múltiples formas del AR; sin embargo, el AR *all-trans* es el fisiológicamente más abundante.^{10,33,34} El AR sintetizado se une a la proteína celular de unión a ácido retinoico 2 (CRABP2) para ser llevado al núcleo; o bien, a la CRABP1 para su degradación por la CYP26A1 o CYP26C1.³⁵ Cuando el AR es transferido al núcleo interactúa con el receptor de ácido retinoico (RAR) perteneciente

a la superfamilia de receptores de hormonas nucleares.^{36,37} El RAR forma heterodímeros con el receptor X retinoide (RXR) para unirse a los elementos de respuesta al ácido retinoico (RARE) en el ADN.^{9,30,36} Este complejo se desempeña como un factor de transcripción a través del reclutamiento de correpresores o coactivadores para la regulación de más de 500 genes involucrados en el crecimiento y diferenciación celular.^{22,24,37} Cabe destacar, que además de ejercer funciones autocrinas, el AR puede ser liberado del citoplasma para desempeñar señalizaciones paracrinas³⁵ (Figura 1).

Vitamina A e infecciones virales

Entre las funciones biológicas de la vitamina A, las más conocidas son aquellas relacionadas con la salud visual. No obstante, esta vitamina es esencial para el crecimiento, reproducción, diferenciación celular, mantenimiento de las barreras epiteliales y respuesta inmune.³⁸ En 1928, los investigadores británicos Harry N. Green y Edward Mellanby identificaron que las ratas sometidas a una dieta deficiente de vitamina A fallecían por lesiones infecciosas; por lo tanto, denominaron a la vitamina A como un “agente antiinfectivo”.³⁹ A pesar de los efectos prometedores de esta vitamina en la salud humana, la introducción de antibióticos en el tratamiento de infecciones en la década de los 40 detuvo el interés por esta línea de investigación.⁴⁰ Cuarenta años después, luego de demostrarse en estudios epidemiológicos el papel de la vitamina A en la prevención de la mortalidad por infecciones y debido a la identificación de los receptores nucleares del AR, el interés por la investigación de sus efectos biológicos fue retomado.⁴¹

En 1932 se documentó por primera vez el efecto protector de la vitamina A en el sarampión; sin embargo, hasta 1987 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció su administración oral para el tratamiento de esta enfermedad.⁴² La suplementación con 200 000 unidades internacionales (UI) de vitamina A durante dos días consecutivos reduce 82 % el riesgo de mortalidad por sarampión en niños menores de dos años.⁴² Por otra parte, estudios en adultos han reportado que los pacientes con tuberculosis presentan una menor concentración sérica de retinol en comparación con sujetos sanos.^{43,44} Asimismo, la concentración sérica baja de retinol se asocia con la presencia de enfermedades infecciosas en adultos mayores.⁴⁵ Desafortunadamente, las infecciones severas ocasionan un incremento en la excreción de retinol a través de la orina y la depleción de su almacenamiento.^{46,47} Se ha documentado que los adultos en cuidados intensivos por neumonía pierden hasta tres veces la ingesta diaria recomendada (IDR) de vitamina A.⁴¹ De igual forma, la RBP se comporta como un reactante de fase aguda negativo, por lo que el transporte de retinol a los tejidos periféricos se ve comprometido durante los procesos infecciosos.⁴¹ Por lo tanto, a la vez que la deficiencia de vitamina A incrementa el riesgo de infecciones y mortalidad, también las infecciones por sí mismas disminuyen la concentración de retinol, por lo

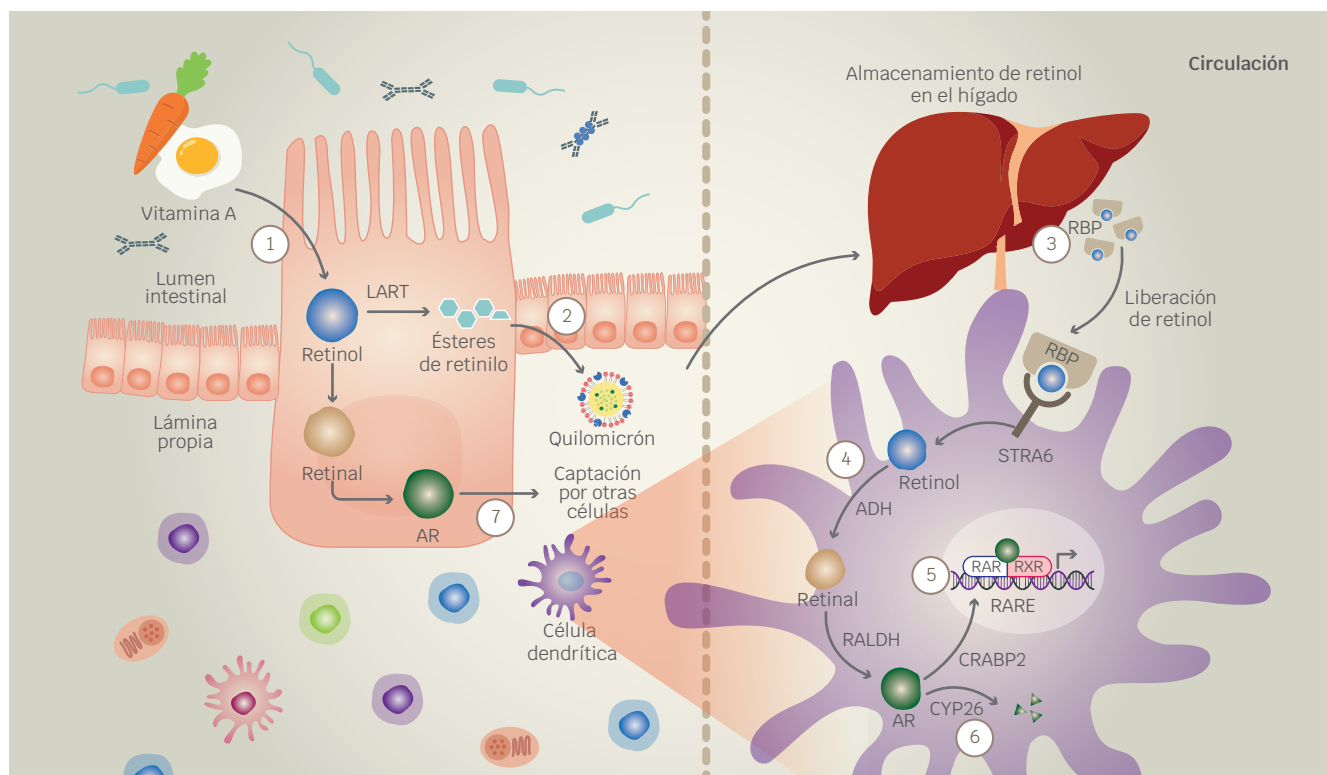


Figura 1. Metabolismo de la vitamina A y señalización del ácido retinoico. 1) La vitamina A proveniente de la dieta es absorbida en las células epiteliales del duodeno. La lecitina retinol aciltransferasa (LART) convierte a ambas clases de vitamina A en ésteres de retinilo. 2) Los lípidos apoyan la absorción de vitamina A y la formación de quilomicrones en donde los ésteres de retinilo son empaquetados para ser llevados a la circulación. 3) Los ésteres de retinilo son almacenados en las células estelares hepáticas. Posteriormente, los ésteres de retinilo son hidrolizados a retinol para incorporarse a la proteína de unión a retinol (RBP) y ser transportado a los tejidos periféricos. 4) La RBP es captada por la proteína estimulada por ácido retinoico 6 (STRA6). El retinol es liberado en el citoplasma y oxidado por la alcohol deshidrogenasa (ADH) para la formación de retinal. La siguiente reacción consiste en la oxidación del retinal por la retinal deshidrogenasa (RALDH) para la síntesis de ácido retinoico (AR). 5) El AR es llevado al núcleo por la proteína celular de unión a ácido retinoico 2 (CRABP2). Subsecuentemente, el AR se une al receptor de ácido retinoico (RAR) y forma un complejo con el receptor X retinoide (RXR). El complejo AR-RAR-RXR se une a los elementos de respuesta al ácido retinoico (RARE) en el ADN para la regulación de la transcripción de genes. 6) La concentración intracelular de AR es controlada por la CYP26A1 y la CYP26C1. 7) Los enterocitos son capaces de metabolizar vitamina A inmediatamente después de su absorción en donde inclusive el AR puede ser liberado y captado por otras células por mecanismos aún desconocidos.

que existe una especie de círculo vicioso.⁴⁸ En este sentido, debido a que las infecciones respiratorias se encuentran dentro de las principales causas de mortalidad a nivel mundial,⁴⁹ se considera crucial la persistencia en la investigación de los efectos de la vitamina A en las enfermedades virales infecciosas, inclusive en aquellas relacionadas con virus emergentes como el SARS-CoV-2.

Epitelios y vitamina A

Los epitelios son tejidos conformados por una o varias capas de células similares que se encuentran unidas estrechamente. La epidermis, las glándulas y los órganos huecos como los tractos gastrointestinal, reproductor, urinario y respiratorio se constituyen de tejidos epiteliales.⁵⁰ Estos tejidos tienen distin-

tas funciones que dependen de su morfología y ubicación; sin embargo, se caracterizan principalmente por estar involucrados en procesos de secreción, absorción y protección.^{51,52} En relación con la función de protección, debido a que los tejidos epiteliales están altamente expuestos a los patógenos ambientales, los epitelios son cruciales en la defensa del huésped.⁵⁰

El epitelio del tracto respiratorio es fundamental como primera línea de defensa en contra de patógenos de transmisión por vía aérea. La protección es efectuada combinadamente por células secretoras y ciliadas.¹⁸ Además de la producción de péptidos antimicrobianos, las células secretoras producen moco para la captura de patógenos que con apoyo de las células ciliadas llevan a la expulsión de los microorganismos del tracto respiratorio. Asimismo, las células epi-

teliales son capaces de regular la respuesta inmune.^{18,53} La activación de las células del epitelio incluyen la generación de moléculas antivirales y citocinas proinflamatorias que reclutan y activan a células de la respuesta innata, a la vez que inician la inmunidad adaptativa.¹⁸ La vitamina A ejerce un papel crucial en la queratinización, diferenciación y maduración de las células epiteliales. Además, promueve la secreción de mucinas. Por lo tanto, la vitamina A es esencial para el mantenimiento de la integridad de los tejidos epiteliales.⁵⁴ Se ha reportado que la deficiencia de vitamina A ocasiona metaplasia escamosa en donde las células ciliadas son sustituidas por epitelio escamoso.⁴¹ Estos cambios impactan negativamente en la producción de moco; por lo tanto, la deficiencia de vitamina A disminuye la resistencia a infecciones. De igual forma, la activación de células inmunes residentes como macrófagos, neutrófilos, células asesinas naturales (NK), así como la respuesta de anticuerpos son mermadas por la deficiencia de vitamina A.^{41,46}

Inmunidad adaptativa: linfocitos B y anticuerpos

La inmunidad adaptativa es fundamental y actúa complementariamente en la eliminación de agentes infecciosos cuando la inmunidad innata es incapaz de hacerlo.⁵⁵ Una de las funciones principales de la respuesta inmune adaptativa es la generación de una respuesta efectora específica de patógenos a los que el huésped previamente fue expuesto. Las células inmunes que ejercen esta acción son los linfocitos T y linfocitos B.⁵⁵ Los linfocitos B se clasifican en células B1 y B2. Las células B1 producen anticuerpos sin ayuda de los linfocitos T. Por otro lado, las células B2 necesitan de la cooperación de los linfocitos T debido a que las citocinas (IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10) y la interacción de CD40 con CD40L son necesarias como estímulos para la secreción de anticuerpos.⁵⁶ Cuando los linfocitos B2 son activados por la presencia de un antígeno extraño, estos proliferan y se diferencian en células B de memoria o en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, también conocidos como inmunoglobulinas (Ig).⁵⁵ En particular, la inmunidad efectuada por los linfocitos B se conoce como respuesta inmune humoral.⁵⁷ A pesar de que las células plasmáticas tienen relativamente una vida corta, estas producen una cantidad considerable de anticuerpos que entran a la circulación y a los tejidos; por lo tanto, son sumamente necesarios para la protección contra agentes patógenos, puesto que favorecen la eliminación de microorganismos extracelulares y evitan la propagación de las infecciones intracelulares.^{55,57,58}

Existen cinco isotipos principales de anticuerpos (IgA, IgD, IgE, IgG e IgM), dentro de los cuales, algunos se dividen en subclases.⁵⁵ Los anticuerpos, protegen al huésped por medio de tres maneras principales: 1) neutralización, los anticuerpos interfieren en la adherencia de los patógenos con las células huésped; 2) opsonización, los anticuerpos recubren a los patógenos y facilitan que las células fagocíticas puedan

internalizarlos y eliminarlos; 3) activación del complemento, las proteínas que conforman el sistema del complemento potencian la opsonización. Asimismo, el complemento a través del complejo de ataque a la membrana se encarga de la lisis de patógenos.⁵⁸

La mayoría de la respuesta de anticuerpos requiere la participación de células T. Como se mencionó previamente, algunos linfocitos B se diferencian a células plasmáticas de vida corta; sin embargo, algunos establecen un centro germinal en donde las células B pasan de producir IgM e IgD a otros isotipos como IgG, IgE e IgA a través de un proceso denominado cambio de clase.⁵⁹ Las células B de memoria se desarrollan en los centros germinales y son necesarias para la producción de anticuerpos de haber reinfección.⁵⁷ Por otra parte, las células B1 que producen principalmente IgM también pueden experimentar un cambio de clase a células B secretoras de IgA; este cambio de clase ocurre en la lámina propia.⁵⁶ Cabe señalar, que la IgA es la segunda Ig más abundante en circulación luego de la IgG; sin embargo, la IgA es el isotipo predominante en las secreciones y en el tracto respiratorio superior.⁶⁰ Por lo tanto, la IgA es esencial para la protección de las superficies mucosas de los epitelios.^{56,61}

Inmunoglobulina A

La IgA se divide en dos subclases (IgA1 e IgA2)⁵⁶ y predomina principalmente en las secreciones externas de las superficies mucosas. Se estima que el ser humano produce diariamente ~65 mg de IgA por kg de peso corporal.⁶² Existen múltiples formas moleculares de la IgA; sin embargo, la forma principal en el suero humano es la monomérica, 90 % IgA1 y 10 % de IgA2. En contraste, la principal forma molecular de la IgA en las superficies de las mucosas epiteliales es dimérica y se le conoce como IgA secretora (sIgA). Aunque depende de la ubicación de la mucosa, la distribución de la sIgA es más balanceada en estos tejidos con 40 % de IgA1 y 60 % de IgA2.⁶³

La sIgA se conforma por dos monómeros de IgA que están unidos covalentemente por un polipéptido conocido como cadena J. Este polipéptido es expresado por células productoras de anticuerpos y es incorporado a las IgA antes de su secreción.⁶⁴ La IgA dimérica es producida localmente en los tejidos linfoides asociados con las mucosas (MALT). Estos tejidos están distribuidos estratégicamente en múltiples regiones de las superficies mucosas.⁶⁵ El mecanismo de secreción de IgA en el tejido linfoide asociado con el intestino (GALT) es el mayormente descrito. El GALT se encuentra constituido por células M, áreas de células T, folículos de células B y DC.⁶⁵ La producción de anticuerpos en este tejido ocurre de forma similar que en los órganos linfoides secundarios; sin embargo, a diferencia de estos órganos, el microambiente de los MALT promueve la generación de células B productoras de IgA dimérica, las cuales migran a la lámina propia.⁶⁵ En la vía de producción de anticuer-

pos dependiente de células T, las células M asociadas con las placas de Peyer capturan y transfieren patógenos desde el lumen a las DC.⁶⁶ Las DC migran a las regiones interfoliulares de las placas de Peyer para establecer interacciones con células T CD4⁺ con el propósito de generar células T cooperadoras foliculares (Tfh).^{66,67,68} Subsecuentemente, las Tfh arriban a los bordes de los centros germinales en donde interactúan con linfocitos B vírgenes IgM⁺ a través de MHC-TCR y CD40-CD40L. Asimismo, las Tfh producen factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), IL-21 y proteína programada 1 de muerte celular (PD-1), mientras que las DC producen IL-6 y AR. Estos estímulos permiten el cambio de clase de IgM a IgA y, por lo tanto, la generación de células B de memoria y células plasmáticas productoras de IgA que se establecen en la lámina propia.^{66,67,69}

Por otra parte, en la respuesta independiente de linfocitos T, las DC de los folículos linfoides aislados capturan patógenos y producen TGF-β, así como factor activador de células B (BAFF) y ligando inductor de la proliferación (APRIL), las cuales son citocinas reguladoras de la supervivencia y diferenciación de linfocitos B.⁶⁶ Esto permite la generación de células B IgA⁺ que se alojan en la lámina propia, las cuales son aptas de diferenciarse en células plasmáticas productoras de IgA.⁶⁷ Actualmente, se reconoce que las DC de la lámina propia inducen la síntesis de IgA de forma dependiente del AR en presencia de IL-6,^{31,70} sin embargo, también es necesaria la participación de una subpoblación de DC (CX3CR1) productoras de BAFF y APRIL.⁶⁷ A pesar de que no está del todo dilucidado, se ha propuesto que esto ocurre de forma semejante en el epitelio del tracto respiratorio, específicamente en el tejido linfoide submucoso de las vías respiratorias superiores, el cual es denominado tejido linfoide asociado con la nariz (NALT).⁵⁶ Además, el tejido linfoide asociado con los bronquios (BALT) es el MALT que recubre el tracto respiratorio inferior. El BALT está ausente en los humanos; sin embargo, en su lugar se ha descrito el BALT inducible (iBALT), un tejido linfoide ectópico del tracto respiratorio que se forma en respuesta a las infecciones. El iBALT, al igual que el NALT, también es capaz de iniciar una respuesta de células plasmáticas productoras de IgA con apoyo de las DC.⁷¹

El receptor de inmunoglobulina polimérico (pIgR) es un receptor polipeptídico con una porción extracelular de ~620 aminoácidos que se encarga de mediar las funciones de la sIgA.⁷² El pIgR se expresa en la superficie basolateral de las células epiteliales y participa en el transporte de la IgA desde la lámina propia hasta la superficie apical del epitelio a través de un proceso denominado transcitosis. Durante este proceso, el pIgR es escindido para liberar un fragmento conocido como componente secretor (SC) que se asocia con la IgA dimérica a través de puentes disulfuro.^{63,73} Si bien el SC no le confiere ninguna función biológica de relevancia a la IgA, este sirve de protección contra la degradación proteolítica.⁷³

Una vez que este complejo (IgA dimérica y SC) se establece en la mucosa es denominado sIgA.⁶³ La sIgA se desempeña como una barrera que interfiere la adherencia de microorganismos con los epitelios de las superficies mucosas, proceso conocido como exclusión inmune.^{56,61} Se ha propuesto que la IgA puede neutralizar patógenos durante su transporte intracelular. Asimismo, la IgA puede llevar a los patógenos a ser fagocitados por macrófagos de las vías respiratorias.⁵⁶

Generalmente, se ha propuesto que el AR actúa en el desarrollo y diferenciación de células B por medio de la regulación de la expresión de factores de transcripción.⁷⁴ La proteína de caja pareada 5 (Pax5), proteína 6 del linfoma de células B (BCL-6) y proteína de maduración inducida por los linfocitos B 1 (BLIMP-1), son algunos de los factores de transcripción influenciados por la concentración de AR.⁷⁴ Además, también se ha sugerido que el AR facilita la hipermutación somática y el cambio de clase al aumentar la expresión de la citidina deaminasa inducida por activación (AID).⁷⁵ De acuerdo con la evidencia observada principalmente en modelos experimentales, el AR también favorece la formación de centros germinales por medio del aumento de la expresión de CD40 en DC y potencia la eficiencia de las DC foliculares en el proceso de selección de linfocitos B de alta afinidad.^{74,75,76,77}

Rol de la vitamina A sobre la producción de inmunoglobulina A

Con base en los resultados de estudios epidemiológicos que identificaron que la deficiencia de vitamina A incrementa la susceptibilidad a infecciones, se comenzaron a realizar una serie de investigaciones para determinar la relación entre estas variables. En 1979, Sirisinha *et al.*⁷⁸ realizaron un estudio en ratas de la cepa Wistar, las cuales fueron sometidas a una dieta deficiente de vitamina A. El estudio se basó en que, en un estudio previo, este mismo grupo de investigadores habían identificado que los niños con desnutrición proteico-calórica exhibían niveles reducidos de sIgA.⁷⁹ Las ratas con deficiencia de vitamina A presentaron un menor porcentaje de IgA en muestras intestinales en comparación con el grupo control. Por lo tanto, los autores concluyeron que la deficiencia de vitamina A podría incrementar la susceptibilidad a infecciones de las superficies mucosas debido a un sistema inmune local defectuoso.⁷⁸ Posteriormente, Davis *et al.*⁸⁰ introdujeron una dieta deficiente de vitamina A en pollos de engorde. A las dos semanas de edad, los pollos fueron inoculados vía intranasal e intraocular con el virus de la enfermedad de Newcastle (un virus mortal en aves). Luego de esto, los pollos fueron suplementados con retinol o AR. Los pollos suplementados con AR mostraron una mayor concentración de IgA en muestras biliares en comparación con los pollos suplementados con retinol.⁸⁰

De igual forma, Wiedermann *et al.*,⁸¹ demostraron que las ratas Wistar con una dieta deficiente de vitamina A e inmunizadas con toxinas del cólera desarrollaron menos IgA

y células productoras de IgA en muestras de bilis y suero en comparación con las ratas con una dieta control. Igualmente, observaron un menor número de células productoras de IgA en los ganglios linfáticos mesentéricos en las ratas con deficiencia de vitamina A. Debido a que la IgA biliar llega a la mucosa intestinal en forma de sIgA, los autores concluyeron que la ingesta insuficiente de esta vitamina impacta principalmente en la sIgA.⁸¹ Este resultado fue replicado por el mismo grupo de investigadores en otro estudio. En donde, además las ratas Wistar deficientes de vitamina A presentaron una menor producción de IgG e IgM dependiente de células T. Estos resultados, llevaron a la conclusión de que la insuficiencia de vitamina A afecta el cambio de clase.⁸² Por su parte, Morikawa *et al.*⁸³ en un cultivo de células B de amígdalas humanas identificaron que hay un incremento considerable en células B CD38 estimuladas con AR. Debido a que la expresión de CD38 es utilizado como un marcador de la diferenciación de linfocitos, los autores concluyeron que el AR podría acelerar la diferenciación de células B en células productoras de anticuerpos.⁸³

Con base en estos antecedentes, Surman *et al.*⁸⁴ decidieron enfocar sus investigaciones a la mucosa del tracto respiratorio. En este estudio, Surman *et al.* inocularon a ratones C57BL/6 que previamente habían sido sometidos a una dieta deficiente de vitamina A. La inmunización fue por vía intranasal con el virus Sendai (virus respiratorio que afecta a roedores). Los ratones fueron sacrificados un mes después y se obtuvieron las muestras de lavados y tejidos nasales y bronco alveolares. Los ratones con la alimentación deficiente de vitamina A presentaron una menor concentración de IgA y de células productoras de IgA tanto en los lavados nasales como en el NALT en comparación con los ratones con dieta control. Por lo tanto, los autores concluyeron que la deficiencia de vitamina A no afecta la respuesta de anticuerpos exclusivamente en el intestino, sino que también está implicada en la producción de IgA en el tracto respiratorio superior.⁸⁴

Un par de años más tarde, con base en las características similares que comparten el tracto gastrointestinal y el tracto respiratorio, Rudraraju *et al.*⁸⁵ realizaron un estudio *in vitro* e *in vivo*. En este estudio, se aislaron células de los tractos respiratorios de ratones C57BL/6, en donde se identificó que las DC del tracto respiratorio superior expresan ARNm de la RALDH. Asimismo, se reportó que las células epiteliales del tracto respiratorio superior e inferior expresan la proteína RALDH. Por otra parte, Rudraraju *et al.*,⁸⁵ demostraron que las células epiteliales activadas con LPS y estimuladas con retinol y en presencia de DC, incrementan considerablemente la producción de IgA. Por último, estos autores también reportaron que la producción de IgA en cultivos de una línea de células epiteliales del tracto respiratorio en presencia de retinol disminuye cuando se adicionan inhibidores de la IL-6 y del GM-CSF. Por lo tanto, los autores concluyeron que la producción de IgA *in vivo* en el tracto respiratorio es parcial-

mente dependiente de la vitamina A en presencia de IL-6 y GM-CSF, aunque es probable que aún existan más factores sin identificar que contribuyen en la mejora de la respuesta de anticuerpos IgA⁸⁵ (Figura 2).

Con base en los resultados anteriores, Surman *et al.*,⁸⁶ a través de un modelo en ratón con deficiencia de vitamina A e inoculados con una variante del virus de la influenza, demostraron que la suplementación oral con AR o palmitato de retinilo mejora la concentración de IgA y el número de células productoras de IgA en lavados nasales en comparación con los ratones que no fueron suplementados.⁸⁶ De igual forma, la aplicación intranasal de retinol o palmitato de retinilo 15 min después de la inoculación de los ratones con el virus Sendai y con deficiencia de vitamina A, mostró resultados positivos en la generación tanto de IgA como de células productoras de IgA en lavados nasales en comparación con los ratones con deficiencia de vitamina A que no recibió ningún tipo de suplementación. Sin embargo, la vitamina A en forma de palmitato de retinilo tuvo efectos más notables puesto que el retinol tiene un comportamiento inestable. Los autores concluyeron que la respuesta de IgA en la mucosa en ratones deficientes de vitamina A puede corregirse tras una dosis única por vía intranasal de vitamina A.⁸⁷

A pesar de estos resultados prometedores en modelos experimentales, los estudios clínicos en humanos muestran resultados inconclusos. En particular, un estudio en infantes concluye que la suplementación con vitamina A mejora la respuesta inmune solamente en niños con deficiencia de esta vitamina al momento de la vacunación contra la influenza.⁸⁸ No obstante, debido a la alta deficiencia de vitamina A, sobre todo en países en vías de desarrollo y a la falta de estudios en personas adultas, se sugiere continuar con la exploración de esta línea de investigación con el fin de determinar las dosis adecuadas en humanos para mejorar la respuesta inmune. Uno de los estudios más recientes indica que la concentración de RBP se correlaciona positivamente con los títulos de IgA ($r = 0.47$, $p = 0.0009$) y con los anticuerpos neutralizantes ($r = 0.52$, $p = 0.015$) en muestras de suero de pacientes con antecedentes de influenza.⁸⁹ En este sentido, bajo el argumento de que la IgA tiene una función crucial en la protección viral de las mucosas como la del tracto respiratorio, es recomendable realizar ensayos clínicos que tengan como propósito corregir la deficiencia de vitamina A para la prevención de infecciones respiratorias y para mejorar la eficacia de las vacunas.

Deficiencia de vitamina A y recomendaciones

Los grupos más vulnerables que presentan deficiencia de vitamina A, especialmente en países en vías de desarrollo, son los niños menores de 5 años y las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.³⁸ No obstante, la deficiencia de esta vitamina es un problema de salud pública mundial en donde inclusive, se ha reportado que más del 20 % de las

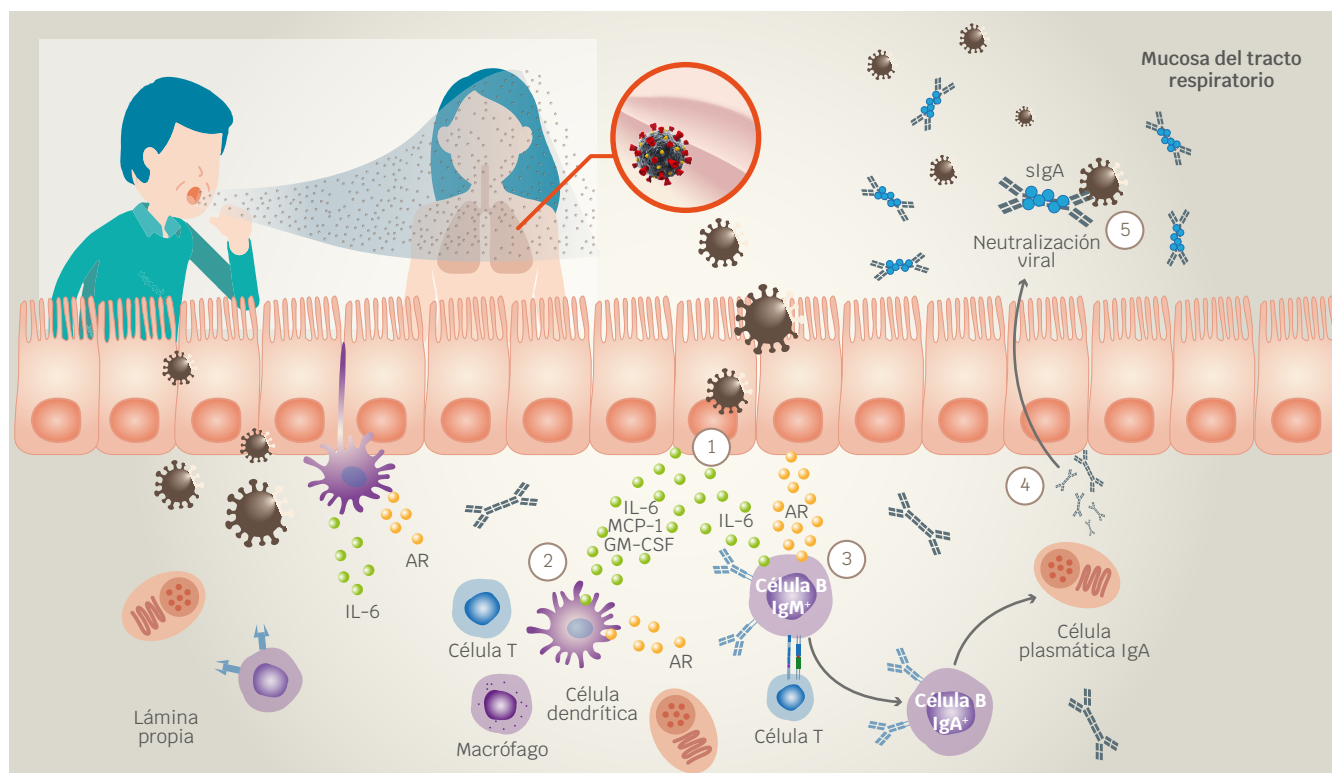


Figura 2. Hipótesis de Rudraraju et al. sobre la inducción de la producción de IgA mediada por células epiteliales en el tracto respiratorio superior. 1) Las células epiteliales del tracto respiratorio reaccionan en contra de patógenos. Debido a que estas células expresan retinal deshidrogenasa (RALDH), su activación conlleva al incremento del metabolismo de vitamina A. 2) Asimismo, la activación de células epiteliales incluye la producción de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF) e IL-6, lo que conduce al reclutamiento de células inmunes en el epitelio del tracto respiratorio. La maduración de células dendríticas incrementa el metabolismo de vitamina A. 3) La interacción entre células B y T con apoyo de la IL-6 producida probablemente por células epiteliales, células dendríticas y células T, impulsan la producción de células B IgA⁺. 4) La diferenciación de células plasmáticas productoras de IgA secretan IgA dimérica para su transcitosis al lumen del tracto respiratorio. 5) La IgA dimérica en su forma secretora (sIgA) se encarga de neutralizar a los patógenos y por lo tanto de prevenir las infecciones respiratorias.

poblaciones de países desarrollados no satisface la IDR de vitamina A.⁴⁶ Algunos de los reportes más recientes indican que la ingesta promedio de vitamina A en la población adulta china es de 307.2 μg de equivalentes de actividad de retinol (RAE).⁹⁰ Similar, el consumo de vitamina A en Corea es de 531.84 \pm 226.42 μg RAE.⁹¹ Por otra parte, las poblaciones de países occidentales como México también han presentado ingestas en promedio deficientes de vitamina A (553.1 \pm 352.3 μg RAE), en donde solamente el 40 % de la población adulta satisface la IDR.⁹² De acuerdo con un reporte reciente en donde se evaluó la ingesta de micronutrientes en pacientes mexicanos positivos a SARS-CoV-2, se reportó que ~55 % tiene una ingesta insuficiente de vitamina A.⁹³ Asimismo, aunque países como Estados Unidos han implementado programas de fortificación de alimentos con vitamina A, uno de los reportes más recientes indican que la población estadounidense consume en promedio 639.36 \pm 7.45 μg RAE.⁹⁴

En el caso de otros países como España y Australia, la ingesta promedio de vitamina A es de 716.4 μg de equivalentes de retinol (RE)⁹⁵ y 815 μg RE,⁹⁶ respectivamente; sin embargo, de acuerdo con la actualización más reciente, los RE ya no se utilizan debido a que se determinó que la actividad de retinol que proviene de los carotenoides es la mitad de lo que se creía anteriormente.⁹⁷ Por lo tanto, la ingesta de vitamina A reportada por España y Australia en RAE es menor.

La principal causa de deficiencia de vitamina A es la ingesta insuficiente.⁹⁸ Aun así, existen otros factores de relevancia especialmente en países de ingresos bajos. Por ejemplo, las infecciones gastrointestinales y la diarrea afectan la absorción de vitamina A.⁹⁹ Por otro lado, aunque en países desarrollados también puede haber una ingesta insuficiente de vitamina A, las principales causas de deficiencia son la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad hepática crónica y la insuficiencia pancreática. Estas enfermedades afectan

la absorción de los ésteres de retinilo ya sea por una disminución en la producción de ácidos biliares o de hidrolasas.⁹⁹ De igual forma, la ingesta insuficiente de lípidos y el consumo excesivo de alimentos procesados impactan negativamente la absorción de las fuentes de vitamina A.⁹⁷ Además, debido a que el retinol y el etanol son alcoholes, el consumo alto de bebidas alcohólicas puede interferir en el metabolismo de la vitamina A.⁹⁷ En contraste, se ha sugerido que la ingesta adecuada de zinc es necesaria para la síntesis de la RBP y por lo tanto para el transporte de retinol. Asimismo, se ha propuesto que este elemento traza participa en el metabolismo del retinol debido a que es cofactor de la ADH.^{97,100}

Entre las manifestaciones clínicas más comunes de la deficiencia de vitamina A, la ceguera nocturna es la principal; sin embargo, debido a la diversidad de funciones biológicas de los metabolitos de esta vitamina, su deficiencia también puede ocasionar xeroftalmia y metaplasia que incrementa la susceptibilidad de las infecciones de los tejidos epiteliales de las mucosas.⁴⁶ El biomarcador del estado de vitamina A considerado el estándar de oro es la reserva hepática. Este análisis consiste en un método de dosis-respuesta en donde se administra acetato de vitamina A₂ junto con un refrigerio lipídico. Luego de un periodo de 4 a 7 horas se obtiene una muestra de suero para su análisis por cromatografía líquida de alta eficacia.¹⁰¹ Sin embargo, debido a las dificultades principalmente de factibilidad, la determinación de retinol o el análisis de la RBP4 como sustituto del retinol, son los indicadores más utilizados para la cuantificación de las concentraciones séricas de vitamina A.¹⁰²

De acuerdo con la OMS, el punto de corte de deficiencia de vitamina A es una concentración sérica o plasmática de retinol < 0.70 µmol/L (< 20 µg/dL), mientras que el punto de corte de deficiencia severa es una concentración < 0.35 µmol/L (10 µg/dL).⁹⁸ En el caso de la RBP4, no existe un punto de corte establecido aunque puede obtenerse a partir de un análisis de regresión lineal. Debido a que la RBP4 se encuentra en una concentración 1:1 con el retinol, es común su utilización como biomarcador de suficiencia de vitamina A. Además, la RBP4 es más estable a la luz y fácil de determinar por su estructura proteica.¹⁰³ A pesar de la factibilidad de la RBP4 para la determinación del estado de vitamina A, se deben considerar factores que pueden alterar su concentración como la obesidad, en donde los adipocitos incrementan la síntesis de RBP o los procesos de infección puesto que la RBP4 actúa como un reactante de fase aguda negativo.¹⁰¹

Como se abordó anteriormente, la vitamina A se encuentra en los alimentos ya sea como vitamina A preformada o provitamina A. Las fuentes alimentarias principales de vitamina A preformada son el hígado de res y el aceite de hígado de bacalao.¹⁰⁴ De acuerdo con información del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA), el consumo de 85 g de hígado de res contiene 6582 µg RAE, mientras que una cucharada pequeña de aceite de hígado de bacalao

suministra 1350 µg RAE.^{104,105} Otras fuentes importantes de vitamina A preformada son los huevos y los lácteos y cereales fortificados.²²

Por otro lado, la provitamina A que corresponde a los carotenoides (Cuadro 1) se encuentra en las verduras de color amarillo y naranja (zanahorias, calabazas y camote), así como en las frutas no cítricas de estos mismos colores (mangos y papayas), de igual forma, los carotenoides se encuentran en vegetales de hoja verde (espinacas y brócoli).^{22,105,106} Conforme al Consejo de Alimentación y Nutrición (FNB) del Instituto de Medicina (IOM) de Estados Unidos, la IDR de vitamina A para hombres mayores a 19 años es de 900 µg RAE por día. En el caso de las mujeres, la IDR es de 700 µg RAE por día para aquellas mayores de 19 años, mientras que para las mujeres mayores de 19 años embarazadas y en periodo de lactancia la IDR es de 770 µg RAE y 1300 µg RAE, respectivamente.^{104,105} Con base en estudios previos sobre anomalías hepáticas en humanos, se identificó que las dosis superiores a 14 000 µg RAE/día causan hepatotoxicidad, esto permitió establecer los niveles máximos de ingesta tolerables (UL) de vitamina A que corresponden a 3000 µg RAE/día.⁹⁷ De ser necesaria la suplementación por riesgo de deficiencia en la población adulta sana, la suplementación diaria con 800 a 1500 µg RAE puede ser de ayuda para regular las concentraciones recomendadas de vitamina A y para mejorar la respuesta inmune.³⁸

A pesar de lo anterior, se debe poner atención en no rebasar los UL especialmente en adultos sanos puesto que además de ocasionar toxicidad, la ingesta excesiva de vitamina A tiene efectos teratogénicos.²² En contexto con COVID-19, Midha *et al.*, proponen la suplementación con vitamina A como una posible intervención terapéutica. Estos autores proponen megadosis de hasta 90,000 a 150 000 µg RAE para pacientes con enfermedad severa durante la fase crítica de COVID-19. Por otra parte, en pacientes con enfermedad leve, sugieren la suplementación recomendada para niños con deficiencia que corresponde a 60 000 µg RAE durante dos días consecutivos. Finalmente, como tratamiento profiláctico se sugiere alcanzar la IDR.⁹

Conclusiones

La investigación de los efectos de la vitamina A sobre la producción de sIgA en el tracto respiratorio se encuentra mayormente en fase preclínica. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos indican que la deficiencia de vitamina A se asocia con mayor mortalidad por infecciones. En este sentido, con base en los efectos inmunomoduladores atribuidos al AR, resaltamos la imperante necesidad de realizar ensayos clínicos para determinar el efecto de esta vitamina sobre la producción de anticuerpos después de una inmunidad natural o artificial.

Debido a la limitada eficacia de los fármacos actuales propuestos para el tratamiento de COVID-19, es importante considerar el potencial de los inmunonutrientes como terapia

Cuadro 1. Equivalencia nutrimental de los carotenoides

Consejo Nacional de Investigación (NRC, 1989)	Instituto de Medicina (IOM, 2001)*
1 µg RE	1 µg RAE
= 1 µg de retinol	= 1 µg de retinol
= 2 µg de β-caroteno suplementario	= 2 µg de β-caroteno suplementario
= 6 µg de β-caroteno en alimentos	= 12 µg de β-caroteno en alimentos
= 12 µg de α-caroteno y β-criptoxantina	= 24 µg de α-caroteno y β-criptoxantina

*Unidad nutrimental actual de vitamina A. 1 µg RAE = 3.33 unidades internacionales (UI).¹⁰⁶

coadyuvante contra esta enfermedad. La vitamina A podría tener un impacto positivo como tratamiento profiláctico y en la inmunización por vacunas. Por lo tanto, en espera de ensayos clínicos, la recomendación se mantiene en asegurar la suficiencia de vitamina A ya sea a través de la alimentación o suplementación.

Agradecimientos

Las figuras fueron creadas en BioRender (<https://biorender.com/>).

Declaración de potenciales conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Referencias

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
- Wang C, Wang Z, Wang G, Yiu-Nam-Lau J, Zhang K, Li W, et al. COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):114. DOI: 10.1038/s41392-021-00527-1
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. Johns Hopkins University; c2021. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Rodriguez-Guerra M, Jadhav P, Vittorio TJ. Current treatment in COVID-19 disease: a rapid review. *Drugs Context.* 2021;10:2020-10-3. DOI: 10.7573/dic.2020-10-3
- Tatar M, Shoorekchali JM, Faraji MR, Wilson FA. International COVID-19 vaccine inequality amid the pandemic: perpetuating a global crisis? *J Glob Health.* 2021;11:3086. DOI: 10.7189/jogh.11.03086
- Krishnan A, Hamilton JP, Alqahtani SA, Woreta TA. COVID-19: an overview and a clinical update. *World J Clin Cases.* 2021;9(1):8-23. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i1.8
- Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients.* 2020;12(4):1181. DOI: 10.3390/nu12041181
- Midha IK, Kumar N, Kumar A, Madan T. Mega doses of retinol: A possible immunomodulation in Covid-19 illness in resource-limited settings. *Rev Med Virol.* 2020;31:1-14. DOI: 10.1002/rmv.2204
- Oliveira L de M, Teixeira FME, Sato MN. Impact of retinoic acid on immune cells and inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:3067126. DOI: 10.1155/2018/3067126
- Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105951. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23. DOI: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- Ganesh B, Rajakumar T, Malathi M, Manikandan N, Nagaraj J, Santhakumar A, et al. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: an updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2021;10:100694. DOI: 10.1016/j.cegh.2020.100694
- Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Genng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(21):11727-11734. DOI: 10.1073/pnas.2003138117
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185-192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0

17. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):69-79. DOI: 10.7326/M20-5008
18. Vareille M, Kieninger E, Edwards MR, Regamey N. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(1):210-229. DOI: 10.1128/CMR.00014-10
19. Chea EP, López MJ, Milstein H. Vitamin A [Internet]. EEUU: StatPearls; c2020 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482362/>
20. D'Ambrosio DN, Clugston RD, Blaner WS. Vitamin A metabolism: an update. *Nutr* 2011;3(1):63-103. DOI: 10.3390/nu3010063
21. Dawson MI. The importance of vitamin A in nutrition. *Curr Pharm Des.* 2000;6(3):311-325. DOI: 10.2174/1381612003401190
22. Debelo H, Novotny JA, Ferruzzi MG. Vitamin A. *Adv Nutr.* 2017;8(6):992-994. DOI: 10.3945/an.116.014720
23. Gilbert C. What is vitamin A and why do we need it? *Community Eye Health.* 2013;26(84):65.
24. Erkelens MN, Mebius RE. Retinoic acid and immune homeostasis: a balancing act. *Trends Immunol.* 2017;38(3):168-180. DOI: 10.1016/j.it.2016.12.006
25. Harrison EH, Hussain MM. Mechanisms involved in the intestinal digestion and absorption of dietary vitamin A. *J Nutr.* 2001;131(5):1405-1408. DOI: 10.1093/jn/131.5.1405
26. Goodman DW, Huang HS, Shiratori T. Tissue distribution and metabolism of newly absorbed vitamin A in the rat. *J Lipid Res.* 1965;6:390-396. DOI: 10.1016/S0022-2275(20)39309-3
27. Blaner WS, O'Byrne SM, Wongsiriroj N, Kluwe J, D'Ambrosio D, Jiang H, et al. Hepatic stellate cell lipid droplets: a specialized lipid droplet for retinoid storage. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1791(6):467-473. DOI: 10.1016/j.bbali.2008.11.001
28. Kawaguchi R, Zhong M, Kassai M, Ter-Stepanian M, Sun H, et al. Vitamin A transport mechanism of the multitransmembrane cell-surface receptor STRA6. *Membranes (Basel).* 2015;5(3):425-453. DOI: 10.3390/membranes5030425
29. Blomhoff R, Blomhoff HK. Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol.* 2006;66(7):606-630. DOI: 10.1002/neu.20242
30. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(9):685-698. DOI: 10.1038/nri2378
31. Iwata M, Hirakiyama A, Eshima Y, Kagechika H, Kato C, Song S-Y. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity.* 2004;21(4):527-538. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.08.011
32. Coombes JL, Siddiqui KRR, Arancibia-Cárcamo CV, Hall J, Sun C-M, Belkaid Y, et al. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med.* 2007;204(8):1757-1764. DOI: 10.1084/jem.20070590
33. Arnold SLM, Amory JK, Walsh TJ, Isoherranen N. A sensitive and specific method for measurement of multiple retinoids in human serum with UHPLC-MS/MS. *J Lipid Res.* 2012;53(3):587-598. DOI: 10.1194/jlr.D019745
34. Repa JJ, Hanson KK, Clagett-Dame M. All-trans-retinol is a ligand for the retinoic acid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(15):7293-7297. DOI: 10.1073/pnas.90.15.7293
35. Cvekl A, Wang W-L. Retinoic acid signaling in mammalian eye development. *Exp Eye Res.* 2009;89(3):280-291. DOI: 10.1016/j.exer.2009.04.012
36. le Maire A, Teyssier C, Balaguer P, Bourget W, Germain P. Regulation of RXR-RAR heterodimers by RXR- and RAR-specific ligands and their combinations. *Cells.* 2019;8(11):1392. DOI: 10.3390/cells8111392
37. Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J.* 1996;10(9):940-954. DOI:10.1096/fasebj.10.9.8801176
38. Semba RD. Vitamin A and immune function. En: *Military Strategies for sustainment of nutrition and immune function in the field.* EEUU: Institute of Medicine; 1999.
39. Green HN, Mellanby E. Vitamin A as an anti-infective agent. *Br Med J.* 1928;2(3537):691-696. DOI: 10.1136/bmj.2.3537.691
40. Semba RD. Vitamin A as "anti-infective" therapy, 1920-1940. *J Nutr.* 1999;129(4):783-791. DOI: 10.1093/jn/129.4.783
41. Stephensen CB. Vitamin A, infection, and immune function. *Annu Rev Nutr.* 2001;21:167-192. DOI: 10.1146/annurev.nutr.21.1.167
42. Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(4):CD001479. DOI: 10.1002/14651858.CD001479.pub3
43. Ramachandran G, Santha T, Garg R, Baskaran D, Iliayas SA, Venkatesan P, et al. Vitamin A levels in sputum-positive pulmonary tuberculosis patients in comparison with household contacts and healthy "normals". *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(9):1130-1133.
44. Qrafl M, El Kari K, Aguenau H, Bourkadi JE, Sadki K, Mzibri ME. Low plasma vitamin A concentration is associated with tuberculosis in Moroccan population: a preliminary case control study. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):421. DOI: 10.1186/s13104-017-2737-z
45. Chau N, Tébi A, Créton C, Belbraouet S, Debry G. Relationship between plasma retinol and infectious diseases in the elderly. A case-control study. *Ann Nutr Metab.* 2000;44(5-6):256-262. DOI: 10.1159/000046693
46. Timoneda J, Rodríguez-Fernández L, Zaragoza R, Marín MP, Cabezuelo MT, Torres L, et al. Vitamin A deficiency and the lung. *Nutrients.* 2018;10(9):1132. DOI: 10.3390/nu10091132
47. Stephensen CB, Alvarez JO, Kohatsu J, Hardmeier R, Kennedy JI, Gammon RB. Vitamin A is excreted in the urine during acute infection. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(3):388-392. DOI: 10.1093/ajcn/60.3.388
48. Sarohan AR. COVID-19: endogenous retinoic acid theory and retinoic acid depletion syndrome. *Med Hypotheses.* 2020;144:110250. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110250
49. The top 10 causes of death [Internet]. Suiza: Organización Mundial de la Salud; c2020. Disponible en: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death/>
50. Ganz T. Epithelia: not just physical barriers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(6):3357-3358. DOI: 10.1073/pnas.072073199
51. Kurn H, Daly DT. Histology, epithelial cell [Internet]. EEUU: StatPearls; c2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559063/>
52. Muse ME, Crane JS. Physiology, epithelialization [Internet]. EEUU: StatPearls; c2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532977/>

53. Denney L, Ho L-P. The role of respiratory epithelium in host defence against influenza virus infection. *Biomed J.* 2018;41(4):218-233. DOI: 10.1016/j.bj.2018.08.004
54. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of vitamin A in the Immune system. *J Clin Med.* 2018;7(9):258. DOI: 10.3390/jcm7090258
55. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(2):49. DOI: 10.1186/s13223-018-0278-1
56. Twigg HL. Humoral immune defense (antibodies): recent advances. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(5):417-421. DOI: 10.1513/pats.200508-089JS
57. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):S33-S40. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.017
58. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiology*, 5th edition. EEUU: Garland Science; 2001.
59. Stavnezer J, Guikema JEJ, Schrader CE. Mechanism and regulation of class switch recombination. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:261-292. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090248
60. Subbarao K, Mahanty S. Respiratory virus infections: understanding COVID-19. *Immunity.* 2020;52(6):905-909. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.004
61. Corthésy B. Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Front Immunol.* 2013;4:185. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00185
62. Conley ME, Delacroix DL. Intravascular and mucosal immunoglobulin A: two separate but related systems of immune defense? *Ann Intern Med.* 1987;106(6):892-899. DOI: 10.7326/0003-4819-106-6-892
63. de Sousa-Pereira P, Woof JM. IgA: structure, function, and developability. *Antibodies (Basel).* 2019;8(4):57. DOI: 10.3390/antib8040057
64. Johansen FE, Braathen R, Brandtzaeg P. Role of J chain in secretory immunoglobulin formation. *Scand J Immunol.* 2000;52(3):240-248. DOI: 10.1046/j.1365-3083.2000.00790.x
65. Reinholdt J, Husby S. IgA and mucosal homeostasis. En: *Madame Curie bioscience database [Internet]*. EEUU: Landes Buiscience; 2000-2013.
66. Chen K, Magri G, Grasset EK, Cerutti A. Rethinking mucosal antibody responses: IgM, IgG and IgD join IgA. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):427-441. DOI: 10.1038/s41577-019-0261-1
67. Tezuka H, Ohteki T. Regulation of IgA Production by Intestinal Dendritic Cells and Related Cells. *Front Immunol* 2019;10:1891. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01891
68. Komban RJ, Strömberg A, Biram A, Cervin J, Lebrero-Fernández C, Mabbott N, Yrliid U, et al. Activated Peyer's patch B cells sample antigen directly from M cells in the subepithelial dome. *Nat Commun.* 2019;10(1):2423. DOI: 10.1038/s41467-019-10144-w
69. Cerutti A. The regulation of IgA class switching. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(6):421-434. DOI: 10.1038/nri2322
70. Mora JR, Iwata M, Eksteen B, Song S-Y, Junt T, Senman B, et al. Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science.* 2006;314(5802):1157-1160. DOI: 10.1126/science.1132742
71. Randall TD. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) structure and function. *Adv Immunol.* 2010;107:187-241. DOI: 10.1016/B978-0-12-381300-8.00007-1
72. Kaetzel CS. The polymeric immunoglobulin receptor: bridging innate and adaptive immune responses at mucosal surfaces. *Immunol Rev.* 2005;206:83-99. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2005.00278.x
73. Schroeder Jr HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S41-52. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.046
74. Ross AC, Chen Q, Ma Y. Vitamin A and retinoic acid in the regulation of B-cell development and antibody production. *Vitam Horm.* 2011;86:103-126. DOI: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00005-8
75. Mora JR, von Andrian UH. Role of retinoic acid in the imprinting of gut-homing IgA-secreting cells. *Semin Immunol.* 2009;21(1):28-35. DOI: 10.1016/j.smim.2008.08.002
76. Park H-Y, Park J-Y, Kim J-W, Lee M-J, Jang M-J, Lee S-Y, et al. Differential expression of dendritic cell markers by all-trans retinoic acid on human acute promyelocytic leukemic cell line. *Int Immunopharmacol.* 2004;4(13):1587-1601. DOI: 10.1016/j.intimp.2004.07.010
77. Suzuki K, Maruya M, Kawamoto S, Sitnik K, Kitamura H, Agace WW, et al. The sensing of environmental stimuli by follicular dendritic cells promotes immunoglobulin A generation in the gut. *Immunity* 2010;33(1):71-83. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.07.003
78. Sirisinha S, Darip MD, Moongkarndi P, Ongsakul M, Lamb AJ. Impaired local immune response in vitamin A-deficient rats. *Clin Exp Immunol.* 1980;40(1):127-135. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1536953/>
79. Sirisinha S, Suskind R, Edelman R, Asvapaka C, Olson RE. Secretory and serum IgA in children with protein-calorie malnutrition. *Pediatrics.* 1975;55(2):166-170.
80. Davis CY, Sell JL. Immunoglobulin concentrations in serum and tissues of vitamin A-deficient broiler chicks after Newcastle disease virus vaccination. *Poult Sci.* 1989;68(1):136-144. DOI: 10.3382/ps.0680136
81. Wiedermann U, Hanson LA, Holmgren J, Kahu H, Dahlgren UI. Impaired mucosal antibody response to cholera toxin in vitamin A-deficient rats immunized with oral cholera vaccine. *Infect Immun.* 1993;61(9):3952-3957. DOI: 10.1128/iai.61.9.3952-3957.1993
82. Wiedermann U, Hanson LA, Kahu H, Dahlgren UI. Aberrant T-cell function in vitro and impaired T-cell dependent antibody response in vivo in vitamin A-deficient rats. *Immunology.* 1993;80(4):581-586. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1422259/>
83. Morikawa K, Nonaka M. All- trans -retinoic acid accelerates the differentiation of human B lymphocytes maturing into plasma cells. *Int Immunopharmacol.* 2005;5:1830-1838. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.06.002
84. Surman SL, Rudraraju R, Sealy R, Jones B, Hurwitz JL. Vitamin A deficiency disrupts vaccine-induced antibody-forming cells and the balance of IgA/IgG isotypes in the upper and lower respiratory tract. *Viral Immunol.* 2012;25(4):341-344. DOI: 10.1089/vim.2012.0023
85. Rudraraju R, Jones BG, Surman SL, Sealy RE, Thomas PG, Hurwitz JL. Respiratory tract epithelial cells express retinaldehyde dehydrogenase ALDH1A and enhance IgA production by stimulated B

- cells in the presence of vitamin A. *PLoS One*. 2014;9(1):e86554. DOI: 10.1371/journal.pone.0086554
86. Surman SL, Jones BG, Sealy RE, Rudraraju R, Hurtwitz JL. Oral retinyl palmitate or retinoic acid corrects mucosal IgA responses toward an intranasal influenza virus vaccine in vitamin A deficient mice. *Vaccine*. 2014;32(22):2521-2524. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.03.025
 87. Surman SL, Jones BG, Rudraraju R, Sealy RE, Hurtwitz JL. Intranasal administration of retinyl palmitate with a respiratory virus vaccine corrects impaired mucosal IgA response in the vitamin A-deficient host. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(4):598-601. DOI: 10.1128/CVI.00757-13
 88. Patel N, Penkert RR, Jones BG, Sealy RE, Surman SL, Sun Y, et al. Baseline serum vitamin A and D levels determine benefit of oral vitamin A&D supplements to humoral immune responses following pediatric influenza vaccination. *Viruses*. 2019;11(10):907. DOI: 10.3390/v11100907
 89. Jones BG, Oshansky CM, Bajracharya R, Tang L, Sun Y, Wing SS, et al. Retinol binding protein and vitamin D associations with serum antibody isotypes, serum influenza virus-specific neutralizing activities and airway cytokine profiles. *Clin Exp Immunol*. 2016;183(2):239-247. DOI: 10.1111/cei.12718
 90. Du W, Wang H, Wang Z, Zhang J, Su C, Jia X, et al. Dietary vitamin A intake among Chinese adults: findings from CNTCS2015. *Nutr J*. 2018;17(1):60. DOI: 10.1186/s12937-018-0369-3
 91. Kim S, Kim Y-N, Cho Y-O. Vitamin A status of 20- to 59-year-old adults living in Seoul and the metropolitan area, Korea. *Nutr Res Pract*. 2012;6(1):45-50. DOI: 10.4162/nrp.2012.6.1.45
 92. Ramírez-Silva I, Rodríguez-Ramírez S, Barragán-Vázquez S, Castellanos-Vázquez S, Reyes-García A, Martínez-Piña A, et al. Prevalence of inadequate intake of vitamins and minerals in the Mexican population correcting by nutrient retention factors, Ensanut 2016. *Salud Publica Mex*. 2020;62(5):521-531. DOI: 10.21149/1109
 93. González-Estevez G, Turrubiates-Hernández FJ, Herrera-Jiménez LE, Sánchez-Zuno GA, Herrera-Godina MG, Muñoz-Valle JF. Association of food intake quality with vitamin D in SARS-CoV-2 positive patients from Mexico: a cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14). DOI: 10.3390/ijerph18147266
 94. Reider CA, Chung R-Y, Devarshi PP, Grant RW, Hazels-Mitmesser S. Inadequacy of immune health nutrients: intakes in US adults, the 2005-2016 NHANES. *Nutrients*. 2020;12(6):1735. DOI: 10.3390/nu12061735
 95. Beltrán-de-Miguel B, Estévez-Santiago R, Olmedilla-Alonso B. Assessment of dietary vitamin A intake (retinol, α -carotene, β -carotene, β -cryptoxanthin) and its sources in the National Survey of Dietary Intake in Spain (2009-2010). *Int J Food Sci Nutr*. 2015;66(6):706-712. DOI: 10.3109/09637486.2015.1077787
 96. Messina AE, Hambridge TL, Mackerras DEM. Change in Australian vitamin A intakes over time. *Curr Dev Nutr*. 2019;3(9):nzz081-nzz081. DOI: 10.1093/cdn/nzz081
 97. Institute of Medicine Panel on Micronutrients. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. EE. UU.: National Academies Press; 2001.
 98. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005: WHO global database on vitamin A deficiency [Internet]. Suiza: World Health Organization; 2009. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44110>
 99. Hodge C, Taylor C. Vitamin A deficiency [Internet]. EEUU: StatPearls; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567744/>
 100. Christian P, West KPJ. Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(2 Suppl):435S-441S. DOI: 10.1093/ajcn/68.2.435S
 101. Tanumihardjo SA, Russell RM, Stephensen CB, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-vitamin A review. *J Nutr*. 2016;146(9):1816S-1848S. DOI: 10.3945/jn.115.229708
 102. Tanumihardjo SA. Vitamin A: biomarkers of nutrition for development. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(2):658S-665S. DOI: 10.3945/ajcn.110.005777
 103. de Pee S, Dary O. Biochemical indicators of vitamin A deficiency: serum retinol and serum retinol binding protein. *J Nutr*. 2002;132(9 Suppl):2895S-2901S. DOI: 10.1093/jn/132.9.2895S
 104. Vitamin A [Internet]. EE. UU.: Oregon State University; c2021. Disponible en: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-A>
 105. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements [sitio web]. Estados Unidos de América: Vitamin A; 2021 Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/>
 106. Ross AC. Diet in vitamin A research. *Methods Mol Biol*. 2010;652:295-313. DOI: 10.1007/978-1-60327-325-1_1

ORCID

Francisco Javier Turrubiates-Hernández, 0000-0001-9637-168X; Jorge Hernández-Bello, 0000-0001-8004-1811; Edith Oregón-Romero, 0000-0001-6010-0837; Guillermo González-Estevez, 0000-0002-0244-6298; José Francisco Muñoz-Valle, 0000-0002-2272-9260

Infectious and inflammatory gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease

Manifestaciones gastrointestinales inflamatorias e infecciosas de la enfermedad granulomatosa crónica

Madelein Toledo,¹ Alejandro Campos,² Selma Scheffler-Mendoza,³ Ximena León-Lara,¹ Hiromi Onuma-Zamayoa,¹ Sara Espinosa,¹ Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada,³ Lizbeth Blancas-Galicia¹

Abstract

Chronic granulomatous disease (CGD) is an inborn error of immunity caused by a defect in one of the components of the NADPH oxidase complex, which is responsible for generating reactive oxygen species (ROS) during the respiratory burst in phagocytes. The absence of ROS produced by NADPH oxidase in neutrophils and in macrophages leads to greater susceptibility to certain bacterial and fungal infections, and also to inflammatory manifestations due to a deregulated inflammatory response, which suggests that the ability to adequately regulate inflammatory signaling depends on ROS produced by NADPH oxidase. The disease course in patients with X-linked CGD is more severe, with recurrent invasive infections; in contrast, patients with non-classic CGD do not present invasive bacterial or fungal infections, but have more prominent inflammatory manifestations. The most frequent gastrointestinal manifestations are stomatitis, gingivitis, chronic diarrhea, liver abscesses that are similar to inflammatory bowel disease (IBD), and granulomas that can cause obstruction or stenosis in the esophagus, stomach or intestine. It has been observed that the deficiency of p40phox and ROS (non-classic CGD) are associated with greater susceptibility to colitis and the development of severe inflammation; therefore, it is presented that these proteins participate in the resolution of inflammation. In general, the inflammatory findings in CGD, including gastrointestinal manifestations, are seldom described. In international cohorts, manifestations that are similar to IBD are reported in up to 58% of patients with CGD; however, in the only Mexican cohort, its finding is described in only 4 out of 93 patients (4.3%). In this review, we summarize the gastrointestinal clinical findings of CGD, including infectious and inflammatory manifestations, emphasizing on the latter.

Key words: Chronic granulomatous disease; Inflammatory bowel disease; Granulomas; Gastrointestinal manifestations

Resumen

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad causado por un defecto en uno de los componentes del complejo NADPH oxidasa, responsable de generar especies reactivas de oxígeno (ERO) durante el estallido respiratorio en los fagocitos. La ausencia de ERO producidos por la NADPH oxidasa en los neutrófilos y en los macrófagos produce mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas, además de manifestaciones inflamatorias por una respuesta inflamatoria desregulada, lo que sugiere que la capacidad para regular adecuadamente la señalización inflamatoria depende de las ERO derivadas de la NADPH oxidasa. Los pacientes con EGC ligada al cromosoma X tienen un curso de enfermedad más grave con infecciones invasivas recurrentes, a diferencia de los pacientes con EGC no clásica, quienes no presentan infecciones bacterianas o fúngicas invasivas, pero con manifestaciones inflamatorias más prominentes. Las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes son estomatitis, gingivitis, diarrea crónica, abscesos hepáticos, similares a las de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y granulomas, que pueden provocar obstrucción o estenosis en esófago, estómago o intestino. Se ha observado que la deficiencia de p40^{phox} y EROS (EGC no clásica) se asocia a mayor susceptibilidad a colitis y al desarrollo de inflamación severa, por lo que se plantea que estas proteínas participan en la resolución de la inflamación. En general, los hallazgos inflamatorios en la EGC, incluyendo los gastrointestinales, han sido poco descritos. En las cohortes internacionales se reportan manifestaciones similares a EII hasta en 58 % de los pacientes con EGC; en cambio, en la única cohorte mexicana se describe su hallazgo solo en cuatro de 93 pacientes (4.3 %). En esta revisión resumimos los hallazgos clínicos gastrointestinales de la EGC, incluidas las manifestaciones infecciosas e inflamatorias, con énfasis en las últimas.

Palabras clave: Enfermedad granulomatosa crónica; Enfermedad inflamatoria intestinal; Granuloma; Manifestaciones gastrointestinales

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

²Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Gastroenterología, Ciudad de México, México

³Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

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

Recibido: 15-01-2021

Aceptado: 18-05-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i3.860



Introducción

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC), es una inmunodeficiencia primaria causada por un defecto en uno de los componentes del complejo NADPH oxidasa, responsable de generar especies reactivas de oxígeno (ERO) durante el estallido respiratorio en los fagocitos, necesarios para contener ciertos microorganismos patógenos.^{1,2,3} La EGC se clasifica según el tipo de herencia y el componente del complejo NADPH oxidasa que se encuentra afectado. Aproximadamente dos tercios de los pacientes presentan enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X (EGC-LX) como resultado de defectos en la glucoproteína transmembrana gp91^{phox} que es codificada por el gen *CYBB* localizado en el cromosoma X. El resto de los pacientes presentan enfermedad granulomatosa crónica autosómica recesiva (EGC-AR) como resultado de defectos en las proteínas p47^{phox} (25 %), p67^{phox}, p22^{phox}, p40^{phox} o la proteína chaperona EROS, codificados por *NCF1*, *NCF2*, *CYBA*, *NCF4* y *CYBC1* respectivamente (Figura 1). La incidencia de EGC autosómica recesiva es mayor en países con altas tasas de uniones consanguíneo.^{1,4}

In vitro, los neutrófilos de pacientes con EGC clásica (por variantes patogénicas en los genes que codifican gp91^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox} o p22^{phox}) muestran una reducción de la destrucción de microorganismos, lo que resulta en infecciones recurrentes y graves a ciertas especies de bacterias y hongos. Aunque los fagocitos de muchos pacientes con EGC clásica son completamente incapaces de formar ERO, la producción residual de ERO puede ocurrir para ciertas variantes patogénicas, y tan solo 1 % de la producción normal de ERO parece conferir una enfermedad más leve y una mayor supervivencia. Hasta donde está descrito, todas las variantes patogénicas de EGC clásica afectan por igual a la NADPH oxidasa localizada en la membrana plasmática y en los gránulos, lo que significa que la deficiencia de ERO se manifiesta tanto extracelularmente como intracelularmente. Los pacientes con EGC clásica también suelen estar afectados por diversos trastornos inflamatorios (por ejemplo, formación de granulomas, enfermedad inflamatoria intestinal y síntomas similares al lupus), que comprenden reacciones inflamatorias desreguladas. Esto sugiere que la capacidad para regular adecuadamente la señalización inflamatoria depende de alguna manera de las ERO derivadas de la NADPH oxidasa.^{1,2,5}

Las variantes patogénicas en el gen de la subunidad citosólica p40^{phox} y la proteína EROS se han caracterizado recientemente y representan un subtipo distinto (no clásico) de EGC. Los defectos de EROS se identificaron originalmente en ratones y se asociaron con una profunda reducción del flavocitocromo b⁵⁵⁸ (compuesto por gp91^{phox} y p22^{phox}) en macrófagos. Los estudios aún son limitados, pero sugieren que los defectos en la expresión del flavocitocromo b₅₅₈ y en la actividad de la NADPH oxidasa son más considerables en monocitos y macrófagos humanos que en los neutrófilos.⁴ Un hallazgo descrito en los pacientes con deficiencia de p40^{phox}

es que sus neutrófilos muestran una incapacidad selectiva para generar ERO intracelulares, mientras que la capacidad de producir ERO extracelulares está intacta, esto implica que en comparación con la EGC clásica, la deficiencia de p40^{phox} se asocia con un comportamiento de los neutrófilos claramente diferente *in vitro*.⁵ Los pacientes con EGC no clásica no presentan infecciones bacterianas o fúngicas invasivas, sin embargo las manifestaciones inflamatorias son más prominentes.⁴

Las ERO tienen el potencial de reaccionar con una amplia variedad de biomoléculas y participar en la señalización celular. Los experimentos *in vitro* con fagocitos de pacientes con EGC clásica establecieron que estas células no solo eran completamente capaces de activar NF-κB o el inflammasoma NLRP3, sino que también producían niveles significativamente elevados de citocinas de forma espontánea, así como en respuesta a la estimulación. La producción exagerada de citocinas se ha confirmado en una línea celular carente de gp91^{phox}, lo que implica que las complicaciones inflamatorias en la EGC no se deben solo a las infecciones asociadas, sino que representan un fenotipo de hiperinflamación inherente. También se observa una afección patológica hiperinflamatoria pronunciada en los pacientes con EGC deficientes en p40^{phox}, lo que sugiere que las ERO que regulan la señalización inflamatoria son principalmente generadas en los sitios intracelulares, de hecho, existe la teoría de que las ERO que promueven la activación de NF-κB y del inflammasoma, provienen de otras fuentes intracelulares de ERO (como la mitocondria) y no de la NADPH oxidasa, ya que si la NADPH oxidasa fuera su fuente, las células no fagocíticas (o los fagocitos en EGC) no podrían producir ninguna citocina proinflamatoria.⁵ En un estudio realizado con ratones deficientes de p40^{phox} observaron una mayor susceptibilidad a colitis inducida por dextrán sulfato sódico y el desarrollo de una inflamación grave, por lo que se ha propuesto que p40^{phox} es esencial para la resolución de la inflamación a través de la regulación a la baja de los receptores de quimiocinas CC tipo 1 y la regulación al alza de las enzimas involucradas en las modificaciones de los glicanos en los neutrófilos.⁶

Felmy *et al.* analizaron el papel de la NADPH oxidasa en la mucosa intestinal. Demostraron que los ratones deficientes en NADPH oxidasa son incapaces de limitar la colonización de la mucosa intestinal y la enteropatía por una cepa no virulenta *S. typhimurium*. Esto indica que una virulencia muy baja es suficiente para causar enteropatía en ratones deficientes en una subunidad de la NADPH oxidasa, lo cual muestra cómo los comensales pueden inducir la enteropatía en pacientes con EGC.⁷ Aviello *et al.* estudiaron la patogénesis de la inflamación intestinal en ratones mutantes *Cyba* (p22^{phox}) deficientes de ERO, demostraron que estos generaron niveles bajos de ERO a nivel intestinal, cursan con una alteración de la capa de moco con penetración bacteriana en las criptas, disbiosis y una respuesta

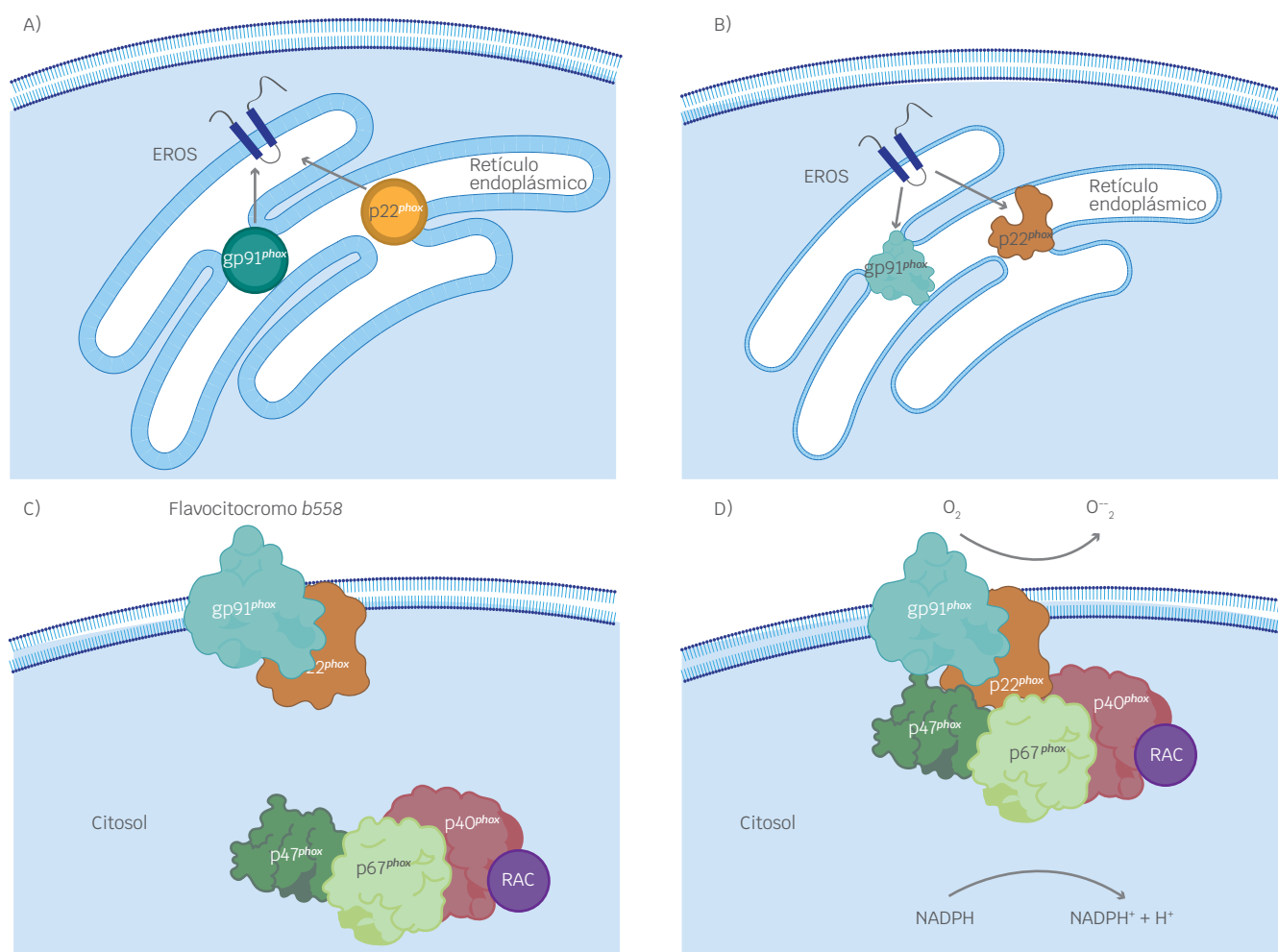


Figura 1. Representación esquemática de las subunidades del complejo NADPH oxidasa. A) La proteína transmembranal EROS se encuentra en el retículo endoplásmico y se encarga de estabilizar a las subunidades gp91phox y gp22phox que se encuentran como monómeros en el retículo endoplásmico. B) Una vez estabilizadas, ocurre la dimerización de estas subunidades para formar el flavocitocromo b558. C) Cuando el complejo se encuentra inactivo, gp91phox y p22phox (flavocitocromo b558) se ubican en la membrana celular y p47phox, p67phox y 40phox en el citosol D) Al ser estimuladas ocurre su activación, las subunidades citosólicas se unen al heterodímero gp91phox/p22phox que se encuentra en la membrana, para formar el complejo NADPH oxidasa que producirá las especies reactivas de oxígeno.

inmune innata alterada contra microbios invasores y secundariamente mayor mortalidad.⁸

En general, los pacientes con EGC ligada al cromosoma X tienen un curso de enfermedad más grave, una edad de presentación más temprana y una edad de muerte más temprana, aunque la supervivencia de los pacientes con EGC está fuertemente asociada con la producción residual de superóxido (una de las ERO), independientemente del gen específico afectado.¹ Las manifestaciones inflamatorias gastrointestinales se observan más frecuentemente, pero no exclusivamente en la forma ligada al X de la EGC. Interesantemente los ratones *knockout* gp91^{phox} y p47^{phox} parecen tener una forma menos grave de colitis inflamatoria que los ratones *knockout* p40^{phox}.^{9,10}

Recientemente ha incrementado el número de individuos que son diagnosticados con EGC en la adolescencia o siendo adultos, esta demora en el diagnóstico se puede atribuir a que actualmente están disponibles antibióticos efectivos contra las infecciones graves relacionadas con EGC, al reconocimiento de formas más leves de herencia autosómica recesiva y a la mejora en la manipulación y saneamiento de alimentos.¹¹ Esto a su vez, ha permitido conocer las manifestaciones más leves de la enfermedad y las complicaciones a largo plazo. Esta revisión tiene como objetivo resumir los hallazgos clínicos gastrointestinales de la EGC, incluidas las manifestaciones infecciosas e inflamatorias con énfasis en las últimas, ya que la mayoría de

las cohortes no suelen describir las complicaciones inflamatorias gastrointestinales a detalle.

Manifestaciones gastrointestinales en enfermedad granulomatosa crónica

El compromiso a nivel gastrointestinal puede ser de carácter infeccioso o inflamatorio y puede afectar cualquier sitio del sistema gastrointestinal, este compromiso ocurre en 8.3 a 58 % de los pacientes según lo publicado en distintas series.^{12,13,14,15} (Cuadro 1). Raptaki *et al.* reportaron compromiso gastrointestinal en 62.5 % de los pacientes con EGC-LX y en 50 % de los pacientes con EGC-AR, similar a lo publicado en otras series, sin una diferencia significativa entre estos dos grupos.^{12,13,14}

Hígado y vía biliar

La afectación hepática es una causa importante de morbilidad en la EGC, los abscesos hepáticos se han reportado de 39 a 63 % en los individuos afectados.^{16,17} Hasta 82 % de los pacientes con EGC-LX puede presentar absceso hepático y 63 % de los pacientes, EGC-AR.¹⁶ Suelen ser causados por *Staphylococcus aureus*, aunque también se han aislado otros microorganismos como *Serratia marcescens* y el bacilo de Calmette-Guérin.¹⁸ En México se reportó absceso hepático en 16 % de los pacientes.¹⁹ Los pacientes suelen presentar fiebre, malestar y pérdida de peso. El drenaje de los abscesos está asociado con un alto riesgo de recurrencia y complicaciones. Recientemente se han reportado casos con abscesos hepáticos tratados con antibióticos y corticosteroides con una respuesta favorable, ya que los esteroides controlan el estado hiperinflamatorio característico de esta enfermedad (se cree que reducen el flujo capilar a nivel portal y las derivaciones portovenosas hepáticas, restaurando así la arquitectura y el microambiente a nivel hepático) y podrían permitir una mayor penetración de los antibióticos en los abscesos, evitando la cirugía y ayudando a mantener la arquitectura hepática.^{20,21,22}

Otras manifestaciones son inflamación hepática en 12.5 %, ²³ y hepatitis autoinmune en dos pacientes con EGC-LX.¹⁵ A largo plazo, se ha observado la presencia de granulomas en el hígado (15 %),²⁴ alteración en la función y fibrosis hepática.^{25,26} Se cree que tanto las infecciones sistémicas recurrentes, como las infecciones hepáticas lesionan

la microvasculatura hepática y explican el desarrollo de la hipertensión portal no cirrótica observada en los pacientes con EGC.²⁷

Región perianal

Los abscesos perianales también son frecuentes en los pacientes con EGC, una vez formados pueden persistir durante años a pesar de la terapia antimicrobiana agresiva y a los cuidados locales rigurosos.²⁰ Wu Jing *et al.* reportaron el hallazgo de abscesos perianales en 38 % (n = 48 total) de los pacientes que estudiaron, cinco pacientes requirieron manejo quirúrgico y a pesar de ello, uno presentó recaída.¹⁸ En México, se han reportado abscesos perianales en 16 % de los pacientes.¹⁹ En una revisión del Registro Nacional de Estados Unidos de América, Winkelstein *et al.* encontraron que 17 % de los pacientes con EGC-LX presentó abscesos perianales recurrentes, mientras que solo 7 % de los pacientes con EGC-AR los presentó.²⁸

Cavidad oral

En la cavidad oral se pueden encontrar diversos hallazgos que incluyen gingivitis, estomatitis, úlceras aftosas e hipertrofia gingival^{11,29,30,31} hasta en 57 % de los casos.³² En México se han reportado procesos inflamatorios crónicos en la cavidad oral solamente en 26 % de los pacientes, esto posiblemente se debe a la falta de documentación.¹⁹

Tracto gastrointestinal

Se pueden presentar infecciones a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. Hay casos reportados de candidiasis esofágica³³ y gastroenteritis infecciosa en 26 a 50 %.^{12,34,35,36} En México esta cifra es ligeramente más elevada (60.2 %).¹⁹ esto probablemente se debe a la falta de acceso al agua potable, higiene en la preparación de alimentos y saneamiento en algunas zonas marginadas del país. En estos pacientes se han aislado *Salmonella spp.* y *Campylobacter spp.*, entre otras.^{18,25,37}

No todos los encuentros con microorganismos en la EGC resultan en infecciones piógenas manifiestas. En algunas ocasiones la exposición a antígenos bacterianos provoca reacciones celulares inflamatorias crónicas que consisten en linfocitos e histiocitos, que al organizarse forman granulomas, una de las características distintivas de la EGC y que

Cuadro 1. Prevalencia de manifestaciones gastrointestinales en EGC-LX y EGC-AR reportadas en diferentes cohortes internacionales

Cohorte	Raptaki <i>et al.</i> ¹³		Fattahi <i>et al.</i> ¹⁴		Kutukculer <i>et al.</i> ¹⁵	
	n	%	n	%	n	%
EGC-ligada al cromosoma X	10/16	62.5	6/12	50	1/14	7
EGC-autosómica recesiva	4/8	50	25/84	30.9	1/10	10

EGC = enfermedad granulomatosa crónica.

pueden dar lugar a estenosis y obstrucción del tracto gastrointestinal^{7,8,20} (Cuadro 2).

La endoscopia es una herramienta indispensable para el diagnóstico de las alteraciones del tracto gastrointestinal en EGC. En un estudio de 78 pacientes con EGC a los que se les realizó endoscopia, las indicaciones para realizar una endoscopia de tracto gastrointestinal superior fue dolor abdominal y para colonoscopia fue diarrea.³⁸

La estenosis esofágica se ha observado en 2 a 5 % de los pacientes con EGC.^{16,24,39} Se manifiesta principalmente con disfagia y pérdida de peso,^{34,40} puede llegar incluso a la obstrucción completa de la luz esofágica.^{16,24,38,39} Usualmente responden al tratamiento con esteroides, pero en algunas ocasiones se puede llegar a requerir el manejo quirúrgico o endoscópico, como dilatación con balón.³⁹ Un análisis de 78 pacientes con EGC a los que se les realizó endoscopia demostró que 21 % tuvo inflamación esofágica y 26 %, alteraciones estructurales y dismotilidad.³⁸

A nivel gástrico, los granulomas se pueden encontrar en el píloro (2 a 9 %)^{24,35,37,41} y en el antro (5 a 12 %)^{26,42} y provocar obstrucción o dificultad para el vaciamiento gástrico. Los pacientes pueden responder al manejo con esteroides, sin embargo, hay casos reportados en los que se requirió piloromiotomía.³⁹ En la revisión realizada por Winkelstein *et al.* en Estados Unidos de América, la obstrucción gástrica fue observada en 19 % de los pacientes con EGC-LX y en 5 % de los pacientes con EGC-AR.²⁸

Los pacientes con EGC pueden presentar manifestaciones similares a enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que

semejant a la enfermedad de Crohn, con afección del tracto gastrointestinal superior e inferior en parches, compromiso transmural y el desarrollo de fistulas entéricas. Sin embargo, en los pacientes con EII-EGC es menos frecuente la afección en íleon distal y predomina la afección en colon distal y región perianal, a diferencia de la enfermedad de Crohn, en la cual se afecta con mayor frecuencia el íleo distal.³⁸ La EII-EGC se ha reportado en 9.5 a 58 % de los pacientes y su prevalencia aumenta con la edad.^{24,34,35,42,43,44} La EII puede ser la primera manifestación de EGC.⁴⁵ En la cohorte mexicana de EGC se reporta EII en solo cuatro de 93 pacientes (4.3 %),¹⁹ lo que pudiera ser por un infradiagnóstico.

Las manifestaciones clínicas de EII-EGC pueden ser sutiles, lo que lleva a un diagnóstico tardío, generalmente con una discrepancia entre los hallazgos clínicos y endoscópicos. Los síntomas de la EII-EGC pueden variar desde una diarrea leve o estreñimiento hasta diarrea sanguinolenta y malabsorción, dolor abdominal, vómito, dolor rectal y sangrado de tubo digestivo bajo.^{20,38} Las manifestaciones tipo EII también son frecuentes en la EGC no clásica, se encuentra reportada en 30 % de los pacientes con deficiencia de p40^{phox},⁹ y en 75 % de los pacientes con alteración en la proteína EROS.⁴⁶ En una revisión realizada en el Reino Unido, 37 % de los pacientes con EGC presentaron colitis, a 89 % se les realizó endoscopia y a 80 % toma de biopsia, reportándose granulomas en 63 %, macrófagos pigmentados en 26 % e infiltrado eosinofílico en 20 %.³⁹ En un estudio japonés en donde se realizó biopsia a todos los pacientes con colitis (26 %) se encontraron infiltrados linfocíticos en todos los casos.⁴⁷

Cuadro 2. Complicaciones gastrointestinales inflamatorias y estructurales en EGC observadas en diferentes cohortes internacionales

Complicación	Liese <i>et al.</i> ²⁴	Li Wei <i>et al.</i> ¹²	Jakobsen <i>et al.</i> ³⁰	Robles <i>et al.</i> ³⁴	Van den Berg <i>et al.</i> ³⁵	Dunogué <i>et al.</i> ²³	Raptaki <i>et al.</i> ¹³	Jones <i>et al.</i> ³⁹	Bortoletto <i>et al.</i> ⁵⁶
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Gingivitis	5	—	3.40	—	11	—	—	5	—
Estomatitis	26	15	3.40	33	11	—	4	24	18.50
Obstrucción esofágica	5	—	—	—	2	—	8.20	5.30	—
Obstrucción gástrica	3	—	—	—	2	—	—	6.30	4
Diarrea crónica	15	19	3.70	—	13	—	4	26.80	—
EII-EGC	13	0.60	7.40	58	9	36	4	37	31
Estenosis intestinal	—	—	—	—	—	11	—	—	—

EII = enfermedad inflamatoria intestinal, EGC = enfermedad granulomatosa crónica

Angelino *et al.* en Italia, realizaron un análisis retrospectivo de las características clínicas, endoscópicas e histológicas de los pacientes con diagnóstico de EII y EGC. Encontraron que nueve de 20 pacientes (45 %) tuvieron esta asociación, todos fueron varones con enfermedad ligada al cromosoma X. Los síntomas de EII-EGC fueron observados a una edad media de 16 años, siendo los más frecuentes, diarreas crónica con o sin sangrado, dolor abdominal recurrente, abscesos perianales y la presencia de aftas orales. Los hallazgos endoscópicos fueron, pancolitis (n = 2), compromiso de recto y sigmoides (n = 3) y del íleo terminal (n = 2) y en dos pacientes la endoscopia fue normal. Histológicamente se observó inflamación gástrica con infiltrado en la lámina propia en seis pacientes y granulomas epiteliales en dos pacientes. Las muestras de colon de todos los pacientes presentaron infiltrado linfoplasmocítico con o sin polimorfonucleares o criptitis.⁴⁸

La EII-EGC puede ser una causa importante de retraso en el crecimiento, secundario a la obstrucción intestinal, fistulas o estenosis que produce. Aunque otros factores como las infecciones crónicas y el uso de esteroides también contribuyen al retraso en el crecimiento.^{11,48,49}

Es posible que la EII sea la única manifestación de EGC, sobre todo en casos de EGC no clásica. Wright *et al.* reportaron el caso de un varón con una variante patogénica en *NCF4* cuya única manifestación fue EII a los cuatro años de edad, con falta de respuesta al tratamiento con infliximab, adalimumab, colectomía e ileostomía. El paciente mejoró hasta recibir un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas cinco años después del inicio de sus síntomas.⁵⁰ Se debe sospechar en EGC no clásica en pacientes con manifestaciones similares a EII de inicio muy temprano (menores de seis años).⁵⁰ El diagnóstico oportuno evita complicaciones asociadas que pueden llegar a ser fatales, Robles-Marhuenda *et al.* reportaron el caso de un paciente con EGC-LX con

manifestaciones similares a Crohn que falleció por una perforación intestinal y sepsis secundaria.³⁴

Los pacientes con EII-EGC requieren tratamiento con corticosteroides, y en aquellos en los que no haya respuesta adecuada puede ser necesario el uso de anti-TNF α (infliximab o certolizumab) o incluso manejo quirúrgico.^{20,34} Las recaídas ocurren con frecuencia durante el seguimiento. Dentro de los medicamentos propuestos para esta complicación se encuentran la azatioprina, hidroxycloquina, talidomida y recientemente el anticuerpo monoclonal vedolizumab.^{51,52,53,54} Falcone *et al.* presentaron el caso de un paciente pediátrico con EGC-LX y EII que fue tratado con nutrición enteral exclusiva (NEE) durante 10 semanas, y se observó remisión clínica y normalización de los marcadores inflamatorios. El paciente permaneció en remisión, libre de esteroides durante más de cinco años. Además, el microbioma intestinal cambió, enriqueciéndose significativamente con *Faecalibacterium prausnitzii*, una bacteria con propiedades antiinflamatorias, por lo que el tratamiento con NEE de 4 a 10 semanas puede ser suficiente para inducir cambios a largo plazo en el microbioma intestinal e inducir la remisión, preparando al sistema inmunológico para una mejor respuesta a los inmunomoduladores en pacientes con EGC y EII.⁵⁵

La vigilancia de las infecciones es obligatoria durante el tratamiento, así como la profilaxis adecuada para prevenir las infecciones oportunistas. La EII-EGC afecta la calidad de vida y el estado nutricional de estos pacientes, por lo que estos factores se deben tomar en cuenta durante su seguimiento. Dentro del seguimiento con EGC se debe realizar una anamnesis dirigida al diagnóstico temprano de manifestaciones tipo EII, no subestimar los diferentes síntomas gastrointestinales que sutilmente sugieran una EII-EGC y realizar una evaluación endoscópica por expertos. Es fundamental una estrecha colaboración entre inmunólogos y gastroenterólogos.

Referencias

1. Arnold DE, Heimall JR. A review of chronic granulomatous disease. *Adv Ther.* 2017;34(12):2543-2557. DOI: 10.1007/s12325-017-0636-2
2. Genney A. Recent advances in understanding and treating chronic granulomatous disease. *F1000Res.* 2017;6:1427. DOI: 10.12688/f1000research.11789.1
3. Song E, Jaishankar GB, Saleh H, Jithpratuck W, Sahni R, Krishnaswamy G. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clin Mol Allergy.* 2011;9(1):10. DOI: 10.1186/1476-7961-9-10
4. Dinauer MC. Inflammatory consequences of inherited disorders affecting neutrophil function. *Blood.* 2019;133(20):2130-2139. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844563
5. Dahlgren C, Karlsson A, Bylund J. Intracellular neutrophil oxidants: from laboratory curiosity to clinical reality. *J Immunol.* 2019;202(11):3127-3134. DOI: 10.4049/jimmunol.1900235
6. Conway KL, Goel G, Sokol H, Manocha M, Mizoguchi E, Terhorst C, et al. p40phox expression regulates neutrophil recruitment and function during the resolution phase of intestinal inflammation. *J Immunol.* 2012;189(7):3631-3640. DOI: 10.4049/jimmunol.1103746
7. Felmy B, Songhet P, Slack EM, Muller AJ, Kremer M, Van Maele L, et al. NADPH oxidase deficient mice develop colitis and bacteremia upon infection with normally avirulent, TTSS-1- and TTSS-2-deficient *Salmonella Typhimurium*. *PLoS One.* 2013;8(10):e77204. DOI: 10.1371/journal.pone.0077204
8. Aviello G, Singh AK, O'Neill S, Conroy E, Gallagher W, D'Agostino G, et al. Colitis susceptibility in mice with reactive oxygen species deficiency is mediated by mucus barrier and immune defense defects. *Mucosal Immunology.* 2019;12(6):1316-26. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41385-019-0205-x>
9. van de Geer A, Nieto-Patlan A, Kuhns DB, Tool AT, Arias AA, Bouaziz M, et al. Inherited p40phox deficiency differs from classic chronic

- granulomatous disease. *J Clin Invest*. 2018;128(9):3957-3975. DOI: 10.1172/JCI97116
10. Goldblatt D. Recent advances in chronic granulomatous disease. *J Infect*. 2014;69(Suppl 1):S32-S35. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.07.013
 11. Leiding JW, Holland SM. Chronic granulomatous disease. En: *GeneReviews* [Internet]. EE. UU.: University of Washington; c2020.
 12. Gao LW, Yin QQ, Tong YJ, Gui JG, Liu XY, Feng XL, 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, van Leeuwen K, Berger-Achituv S, Stauber T, et al. Chronic granulomatous disease: Clinical, functional, molecular, and genetic studies. The Israeli experience with 84 patients. *Am J Hematol*. 2017;92(1):28-36. DOI: 10.1002/ajh.24573
 18. 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
 19. Blancas-Galicia L, Santos-Chavez E, Deswarte C, Mignac Q, Medina-Vera I, Leon-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.
 20. Roos D. Chronic granulomatous disease. *Br Med Bull*. 2016;118(1):50-63. DOI: 10.1093/bmb/ldw009
 21. Venegas-Montoya E, Sorcia-Ramírez G, Scheffler-Mendoza S, Blancas-Galicia L, Bustamante J, Espinosa-Rosales F, et al. Use of corticosteroids as an alternative to surgical treatment for liver abscesses in chronic granulomatous disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(12):2254-2255. DOI: 10.1002/pbc.26140
 22. Straughan DM, McLoughlin KC, Mullinax JE, Marciano BE, Freeman AF, Anderson VL, et al. The changing paradigm of management of liver abscesses in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2018;66(9):1427-1434. DOI: 10.1093/cid/cix1012
 23. Dunogué B, Pilmis B, Mahlaoui N, Elie C, Coignard-Biehler H, Amazough 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
 24. Liese J, Kloos S, Jendrosseck 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
 25. 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
 26. Patiroglu T, Gungor HE, Unal E, Koker Y. The clinical features and genetic mutations of chronic granulomatous disease: results from a reference centre at middle Anatolia. *Genet Couns*. 2013;24(3):327-335.
 27. Feld JJ, Hussain N, Wright EC, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Ahlawat S, et al. Hepatic involvement and portal hypertension predict mortality in chronic granulomatous disease. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1917-1926. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.081
 28. 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
 29. Tajik S, Badalzadeh M, Fazlollahi MR, Houshmand M, Bazargan N, Movahedi M, et al. Genetic and molecular findings of 38 Iranian patients with chronic granulomatous disease caused by p47-phox defect. *Scand J Immunol*. 2019;90(1):e12767. DOI: 10.1111/sji.12767
 30. Jakobsen MA, Katzenstein TL, Valerius NH, Roos D, Fisker N, Mogensen TH, et al. Genetical analysis of all Danish patients diagnosed with chronic granulomatous disease. *Scand J Immunol*. 2012;76(5):505-511. DOI: 10.1007/s00281-008-0128-1
 31. Giannopoulou C, Krause KH, Muller F. The NADPH oxidase NOX2 plays a role in periodontal pathologies. *Semin Immunopathol*. 2008;30(3):273-278. DOI: 10.1007/s00281-008-0128-1
 32. 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
 33. 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
 34. Robles-Marhuenda A, Álvarez-Troncoso J, Rodríguez-Pena R, Busca-Arenzana C, López-Granados E, Arnalich-Fernández F. Chronic granulomatous disease: Single-center Spanish experience. *Clin Immunol*. 2019;211:108323. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108323
 35. 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
 36. 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
37. Agudelo-Florez P, Prando-Andrade CC, Lopez JA, Costa-Carvalho BT, Quezada A, Espinosa FJ, et al. Chronic granulomatous disease in Latin American patients: clinical spectrum and molecular genetics. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(2):243-252. DOI: 10.1002/pbc.20455
 38. Khangura SK, Kamal N, Ho N, Quezaco M, Zhao X, Marciano B, et al. Gastrointestinal features of chronic granulomatous disease found during endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(3):395-402. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.030
 39. Jones LB, McGrogan P, Flood TJ, Gennery AR, Morton L, Thrasher A, et al. Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(2):211-218. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03644.x
 40. Liese JG, Jendrossek V, Jansson A, Petropoulou T, Kloos S, Gahr M, et al. Chronic granulomatous disease in adults. *Lancet*. 1996;347(8996):220-223. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)90403-1
 41. 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
 42. 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.
 43. 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
 44. 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
 45. Henrickson SE, Jongco AM, Thomsen KF, Garabedian EK, Thomsen IP. Noninfectious manifestations and complications of chronic granulomatous disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(Suppl 1):S18-S24. DOI: 10.1093/jpids/piy014
 46. Arnadottir GA, Norrdahl GL, Gudmundsdottir S, Agustsdottir AB, Sigurdsson S, Jensson BO, et al. A homozygous loss-of-function mutation leading to CYBC1 deficiency causes chronic granulomatous disease. *Nat Commun*. 2018;9(1):4447. DOI: 10.1038/s41467-018-06964-x
 47. Kobayashi S, Murayama S, Takanashi S, Takahashi K, Miyatsuka S, Fujita T, et al. Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan. *Eur J Pediatr*. 2008;167(12):1389-1394. DOI: 10.1007/s00431-008-0680-7
 48. Angelino G, de Angelis P, Faraci S, Rea F, Romeo EF, Torroni F, et al. Inflammatory bowel disease in chronic granulomatous disease: An emerging problem over a twenty years' experience. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):801-809. DOI: 10.1111/pai.12814
 49. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, Anderson VL, Darnell DN, Anaya-O'Brien S, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. *Pediatrics*. 2004;114(2):462-468. DOI: 10.1542/peds.114.2.462
 50. Wright M, Chandrakasan S, Okou DT, Yin H, Jurickova I, Denson LA, et al. Early onset granulomatous colitis associated with a mutation in NCF4 resolved with hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr*. 2019;210:220-225. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.03.042
 51. Sokol H, Suarez F, Meatchi T, Malamut G, Pocidalo MA, Blanche S, et al. Thalidomide as a treatment for refractory CGD colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):1069. DOI: 10.1038/ajg.2009.56
 52. Arlet JB, Aouba A, Suarez F, Blanche S, Valeyre D, Fischer A, et al. Efficiency of hydroxychloroquine in the treatment of granulomatous complications in chronic granulomatous disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(2):142-144. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328277ef5f
 53. Cannioto Z, Berti I, Martelossi S, Bruno I, Giurici N, Crovella S, et al. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *Eur J Pediatr*. 2009;168(2):149-155. DOI: 10.1007/s00431-008-0721-2
 54. Campbell N, Chapdelaine H. Treatment of chronic granulomatous disease-associated fistulising colitis with vedolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1748-1749.
 55. Falcone EL, Holland SM. Gastrointestinal complications in chronic granulomatous disease. *Methods Mol Biol*. 2019;1982:573-586. DOI: 10.1007/978-1-4939-9424-3_34
 56. Bortoletto P, Lyman K, Camacho A, Fricchione M, Khanolkar A, Katz BZ. Chronic granulomatous disease: a large, single-center US experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(10):1110-1114. DOI: 10.1097/INF.0000000000000840

ORCID

Madelein Toledo, 0000-0003-2897-0255; Alejandro Campos, 0000-0002-2178-302X; Ximena León-Lara, 0000-0002-8087-9419; Selma Scheffler-Mendoza, 0000-0001-6548-5721; Hiromi Onuma-Zamayo, 0000-0001-7961-5291; Sara Espinosa, 0000-0003-4859-3151; Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada, 0000-0002-7609-3923; Lizbeth Blancas-Galicia, 0000-0002-3861-8864

Diagnosis of hereditary angioedema after thirty years of clinical manifestations

Diagnóstico de angioedema hereditario después de treinta años de manifestaciones clínicas

Luiz Fernando Bacarini,¹ Ana Luisa Vieira,¹ Mariana Camargo,¹ Tainá Mosca,² Wilma Carvalho Neves-Forte²

Abstract

Introduction: Diagnosis and treatment of hereditary angioedema (HAE) are necessary to improve the quality of life and even the survival of patients.

Case report: A 52-year-old woman with angioedema for 30 years, which affects the face, tongue, and hands. It is asymmetric, with neither pruritus nor urticaria, without response to antihistamines or corticosteroids, with spontaneous resolution in 48 hours to 72 hours; with a family history of angioedema. Normal physical examination between exacerbations. Autoimmune and lymphoproliferative diseases were ruled out. Values of C1q, C4, C1-INH were normal. The diagnosis of HAE type C1-INH normal subtype Unknown was established. The total resolution of the crises was achieved after two months with androgen therapy. Outpatient follow-up has been given for four years and no angioedema crisis has been reported, which is associated with a radical change in the quality of life.

Conclusions: The patient was diagnosed with HAE after 30 years of clinical manifestations, after acquired angioedema was ruled out.

Key words: Angioedema; Hereditary angioedema; Complement C1; Bradykinin

Resumen

Introducción: El diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario (AEH) son necesarios para mejorar la calidad de vida e incluso la supervivencia de pacientes.

Reporte de caso: Mujer de 52 años con angioedema desde hace 30 años, que afecta cara, lengua y manos, asimétrico, sin prurito ni urticaria, sin respuesta a antihistamínicos ni corticoides, resolución espontánea entre las 48 a 72 horas, historia familiar de angioedema. Examen físico normal entre las exacerbaciones. Se descartaron enfermedades autoinmunes, linfoproliferativas. Los valores de C1q, C4, C1-INH fueron normales. Diagnóstico de AEH tipo C1-INH normal subtipo *unknown*. Tratamiento iniciado con andrógenos: resolución total de las crisis a los dos meses. Seguimiento ambulatorio durante cuatro años, sin crisis de angioedema, asociado con un cambio total en la calidad de vida.

Conclusiones: La paciente fue diagnosticada de AEH solo después de 30 años de manifestaciones clínicas, después de descartar angioedema adquirido.

Palabras clave: Angioedema; Angioedema hereditario; Complemento C1; Bradicina

¹Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Sector de Alergias e Inmunodeficiencias, São Paulo, Brasil

²Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas, São Paulo, Brasil

Correspondencia: Tainá Mosca.
taina.mosca@gmail.com

Recibido: 18-02-2021

Aceptado: 29-07-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i3.874

Introducción

El angioedema se define como la presencia de edema autolimitado a la piel o las membranas mucosas.¹ El angioedema hereditario (AEH) es una enfermedad autosómica dominante, caracterizada por edema localizado, repetitivo, asimétrico, no urticarial, no pruriginoso, de más de 12 horas de duración, con resolución entre las 48 a las 72 horas. Afecta piel, tejidos subcutáneos y mucosas, generalmente manos y pies, labios, párpados, lengua, genitales, laringe y sistema digestivo; puede producir edema de glotis y muerte.^{2,3,4} Puede que solo haya dolor abdominal, culminando en cirugía de emergencia o la muerte por falta de diagnóstico. La recurrencia de las exacerbaciones es variable: unos días o esporádicas. No responde a antihistamínicos, corticosteroides o adrenalina. Los desencadenantes pueden ser: traumatismos, estrés, exposición al frío o los procedimientos quirúrgicos.⁴ Hay antecedentes familiares en 75 % de los casos.³ En ausencia de tratamiento, las manifestaciones persisten durante toda la vida.

La incidencia de AEH varía desde un caso en 10 000 personas, hasta un caso en 150 000 personas, y predomina en las mujeres. Las exacerbaciones del AEH provocan entre 15 000 y 30 000 consultas de emergencia por año en los Estados Unidos.³

El propósito de este informe es recordar al AEH entre el diagnóstico diferencial del angioedema, en un intento de contribuir al diagnóstico y tratamiento precoces de la enfermedad, para permitir una mejor calidad de vida e incluso la supervivencia del paciente.

Reporte de caso

La información sobre el caso se obtuvo después de la aprobación del Comité de Ética de la institución y el consentimiento del paciente.

Una mujer de 52 años refirió que hace 30 años venía presentando zonas de edema recurrente (una/dos veces por semana) en la cara, lengua y dorso de las manos, asimétrico, indoloro, no pruriginoso, no urticarial, de intensidad leve a moderada, con resolución espontánea entre 24 a 72 horas, con exacerbaciones producidas por ansiedad, traumatismos y algunas por infecciones. Negó síntomas gastrointestinales. En un solo episodio presentó disfonía y disfagia, con lenta progresión de la sintomatología, sin haber la necesidad de realizar procedimientos invasivos. Los edemas eran impredecibles y afectaba su vida psicológica y social. Sin otras manifestaciones o uso de medicamentos. Al buscar atención médica, recibió antihistamínicos y corticosteroides, pero sin mejoría. Mencionó que cinco familiares padecían de angioedema: tres sobrinos y dos hermanos. A la exploración física sin datos de llamar la atención en los periodos libres de edemas.

Las pruebas de laboratorio mostraron: CH50 312 U/mL (VR:130-330); C4 29 mg/dL (9-36); C1-INH 26.1 mg/dL (15-34); actividad funcional de C1-INH 120 % (80-130);

C1q 16 mg/dL (10-25). Enfermedades linfoproliferativas y autoinmunes fueron descartadas: anti-C1-INH, ANA, factor reumatoide, TSH, T4 libre, antitiroglobulina, antiperoxidasa tiroidea, VHS, PCR, urea, creatinina, TGO, TGP, electroforesis de proteínas, tomografía de cráneo y ecografía abdominal total sin alteraciones. Variantes investigadas en el exón 9 del gen F12 no mostró variantes patogénicas. Se realizó investigación de variantes en el gen *Serpine-1*: sin variantes patogénicas en las regiones analizadas, según la literatura de los bancos de datos.

Se le diagnosticó AEH tipo C1-INH normal subtipo *unknown*. Se inició tratamiento con andrógenos atenuados: oxandrolona 2.5 mg cada ocho horas. Después de dos meses de tratamiento, no tuvo más ataques de angioedema. Seguido durante cuatro años, sin crisis, sin efectos adversos de la medicación, refiriéndose a un marcado cambio en la calidad de vida.

Discusión

La hipótesis de AEH de la paciente se hizo con base en las manifestaciones clínicas: angioedema repetitivo en cara, lengua y dorso de las manos, asimétrico, de más de 12 horas, sin respuesta a antihistamínicos ni corticoides, a partir de los 22 años y la historia de cinco familiares con angioedema, además de la falla en el tratamiento.

El diagnóstico fue tardío: solo tras 30 años de haber tenido molestias. El AEH permanece poco divulgado, muchas veces tardío, lo que implica ausencia de tratamiento y mala calidad de vida.⁴ A menudo se inicia durante la adolescencia o la edad adulta joven, como en el presente informe, es rara en el niño por razones no bien explicadas.⁵

El paciente presentó solo un episodio de edema laríngeo, de intensidad moderada. En ausencia de tratamiento específico, la manifestación clínica más grave del AEH es el edema de glotis, que lleva a intubación y mortalidad estimada en 30 %.³

El AEH es el resultado de la deficiencia de C1-INH, que inhibe el sistema del complemento y regula la coagulación y la fibrinólisis. La deficiencia de C1-INH da como resultado una sobreactivación del sistema calicreína-cinina y un exceso de bradicinina. La unión de la bradicinina al receptor B2 presente en el endotelio incrementa la permeabilidad vascular, provoca vasodilatación y producción de óxido nítrico.⁶ El componente sérico del complemento C1q se utiliza como prueba de detección de AEH; si está disminuido, junto con C1-INH, ayuda en el diagnóstico diferencial del angioedema adquirido por C1-INH.⁷ El componente C4 está disminuido en 95 % de los casos. Después de C4, sigue la evaluación cuantitativa y cualitativa de C1-INH. Si son normales, se debe realizar un análisis genético, como se realizó en el presente caso.⁸

Se describen tres tipos de AEH: deficiencia cuantitativa de C1-INH (80-85 % de los casos); disfunción de C1-INH;

C1-INH normal, subdividido en cinco subtipos: mutaciones del factor XII (más prevalente), angiopoyetina-1, cininógeno-1, plasminógeno y *unknown* (historia positiva, sin mutación genética conocida),^{3,9,10} motivo por el que el paciente es del tipo C1-INH normal subtipo *unknown*.

Concluimos que la hipótesis del AEH es necesaria ante angioedema repetitivo, asimétrico, no urticariforme, de más de 12 horas de duración, autolimitado, con historia familiar, sin respuesta a antihistamínicos y corticosteroides, después de descartar angioedema adquirido.

Referencias

- Holguín-Gómez LM, Vásquez-Ochoa LA, Cardona R. Angioedema. Rev Alerg Mex. 2016;63(4):373-384. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/220/384>
- Araujo A, Pinto J, Almeida P, Pinheiro B, Morete A. Angioedema hereditário: a importância da suspeita clínica e do tratamento adequado. Medicina Interna (Lisboa). 2018;25(1):40-42. DOI:10.24950/rspmi/CC/146/1/2018
- Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário. Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(1):23-48. DOI: 10.5935/2526-5393.20170005
- Neves-Forte WC. Imunología do básico ao aplicado. Brasil: Editora Atheneu; 2015.
- Larrauri B, Hester CG, Jiang H, Malbran A, Bork K, Kaplan A, et al. Sgp120 and the contact system in hereditary angioedema: a diagnostic tool in HAE with normal C1 inhibitor. Mol Immunol. 2020;119:27-34. DOI: 10.1016/j.molimm.2020.01.003
- Henao MP, Kraschnewski JL, Kelbel T, Craig TJ. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. The Clin Risk Manag. 2016;12:701-711. DOI: 10.2147/TCRM.S86293
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. Lancet. 2000;356(9225):213-217. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02483-1
- Guimarães PV, Bastos RM, Valle SOR, Neves ARR, Levy SAP, Reis FAA, et al. Angioedema hereditário com inibidor de C1 normal-relato de caso e revisão de literatura. Rev Bras Alerg Imunopatol. 2007;30(6):247-249.
- Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Bowen T, Potter P, Zuraw B, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. Allergy. 2018;73(8):1575-1596. DOI: 10.1111/all.13384
- Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein J, Castaldo AJ, Craig T, et al. US HAEA medical advisory board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(1):132-150. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.08.046

ORCID

Luiz Fernando Bacarini, 0000-0002-5581-0444; Ana Luisa Vieira, 0000-0001-6390-5091; Mariana Camargo, 0000-0003-2861-8550; Tainá Mosca, 0000-0001-5944-3138; Wilma Carvalho Neves-Forte, 0000-0002-9358-1822

Hematemesis in a newborn baby with Heiner syndrome. A case report

Hematemesis en un neonato con síndrome de Heiner. Reporte de caso

Anaí Ortega-Espinosa,¹ Miguel Ángel Martínez-Benaiges,¹ Norma Angélica Rojas-Pineda,¹ Blanca María Morfín-Macié²

Abstract

Introduction: Heiner syndrome is a very rare but reversible lung disease caused by non-IgE-mediated hypersensitivity to cow's milk proteins resulting in an atypical pulmonary disease in babies and infants. Very few cases have been reported. Due to its heterogeneous manifestations, the diagnosis can be delayed since it can occur with chronic or recurrent infections of the upper or lower respiratory tract, fever, growth failure, or gastrointestinal symptoms. Pulmonary infiltrates can be mistaken for pneumonia, but Heiner's syndrome is refractory to antibiotic treatment.

Case report: We describe the case of a 1-month-old newborn baby whose main symptom was hematemesis, which is a rare symptom. The diagnosis was confirmed with the complete disappearance of the symptoms when milk and dairy products were strictly avoided.

Conclusions: The prognosis is favorable if a milk-free diet is begun early. Most children will tolerate cow's milk within a few years.

Key words: Heiner syndrome; Lung disease; Hematemesis

Resumen

Introducción: El síndrome de Heiner es una enfermedad pulmonar muy rara, pero reversible, debida a una hipersensibilidad no mediada por IgE a las proteínas de la leche de vaca resultando en una enfermedad pulmonar atípica en bebés y lactantes. Se han reportado muy pocos casos. Debido a sus manifestaciones heterogéneas, el diagnóstico puede retrasarse, ya que puede cursar con infecciones respiratorias crónicas o recurrentes de vía aérea alta o baja, fiebre, falla en el crecimiento o síntomas gastrointestinales. Los infiltrados pulmonares pueden ser confundidos con neumonía, pero el síndrome de Heiner es refractario al tratamiento con antibióticos.

Reporte de caso: Describimos el caso de un neonato de un mes cuyo síntoma principal fue hematemesis, que es un síntoma muy raro. El diagnóstico se confirmó con la remisión total de los síntomas al suprimir de forma estricta la leche y sus derivados.

Conclusiones: El pronóstico es favorable si se instaura una dieta libre de lácteos tempranamente. La mayoría de los niños tolerarán la leche en pocos años.

Palabras clave: Síndrome de Heiner; Enfermedad pulmonar; Hematemesis

¹Hospital Star Médica Infantil Privado, Ciudad de México, México

²Hospital San Angel Inn Chapultepec, Ciudad de México, México

Correspondencia: Blanca María Morfín-Macié.
blancamorfín@gmail.com

Recibido: 28-04-2021

Aceptado: 07-07-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i3.901

Introducción

La alergia alimentaria (AA) se define como una respuesta inmunológica exagerada hacia alérgenos alimentarios. La AA se clasifica en:

- Mediada por IgE.
- No mediada por IgE.
- Mixta.

La prevalencia de AA ha incrementado de 5 a 10 % en los últimos 10 años.¹

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la AA más frecuente y puede originar manifestaciones clínicas muy diversas. Se reporta una prevalencia durante el primer año de vida de 1.9 a 4.9 % en cohortes europeas con seguimiento desde el nacimiento.²

El síndrome de Heiner (SH) es una hipersensibilidad no mediada por IgE a las proteínas de la leche de vaca. Es una condición muy rara que afecta típicamente a niños menores de 30 meses. No tiene signos patognomónicos y semeja muchas enfermedades, por lo que es poco diagnosticada. Solo un 10 % presenta enfermedad severa con hemoptisis masiva o anemia severa.³ Recibe su nombre del Dr. Heiner quien realizó la primera descripción en 7 casos en 1962.⁴

El mecanismo inmunológico implicado no está establecido claramente, pero se relaciona con complejos inmunes circulantes (hipersensibilidad tipo III) con depósito de complejos inmunes. Heiner y sus colegas reportan la presencia de precipitinas para leche en 50 %, y demostraron en biopsias pulmonares con inmunofluorescencia la presencia de IgG, C3, fibrina y antígenos de la leche.^{5,6} Algunas manifestaciones clínicas sugieren coexistencia de hipersensibilidad celular (tipo IV).⁷

Esta enfermedad se caracteriza por síntomas respiratorios recurrentes o crónicos de vía aérea alta o baja, incluyendo tos crónica, dificultad respiratoria, sibilancias, taquipnea, congestión nasal y en ocasiones otitis media aguda recurrente. También se ha asociado con anemia, anorexia, retraso en el crecimiento y fiebre recurrente.^{3,4} En raras ocasiones el paciente cursa con síntomas gastrointestinales, como: cólicos, anorexia, vómito, diarrea y sangrado de tubo digestivo, generalmente hematoquecia, haciendo el diagnóstico difícil.^{6,8} La mayor complicación es la hemosiderosis pulmonar que se caracteriza por hemorragia alveolar con acúmulo de hierro en forma de hemosiderina en los macrófagos alveolares y clínicamente se manifiesta como hemoptisis que puede conducir a anemia severa.⁹ No existe una prueba diagnóstica específica, presentándose una mejoría dramática de los síntomas, después de la eliminación total de la leche y sus derivados en la dieta.^{3,6}

En este escrito, se reporta el cuadro clínico de un neonato masculino de 1 mes de edad, cuya única presentación clínica fue sangrado de tubo digestivo alto (hematemesis), y

posterior al abordaje diagnóstico, se descubrió el hallazgo de hemorragia alveolar difusa, llegando al diagnóstico de Síndrome de Heiner.

Reporte de caso

Neonato masculino de un mes de edad que acudió a urgencias por presentar hematemesis. Producto de madre primigesta, nacido a las 37 semanas de gestación, de embarazo normo evolutivo, con peso y talla adecuados al nacimiento, con Apgar 9/9. Desde el nacimiento recibió alimentación mixta de seno materno complementado con fórmula de inicio de leche de vaca con proteína intacta. Inició su padecimiento actual a los 15 días de vida presentando hematemesis. Por sospecha de APLV se manejó con cambio a fórmula parcialmente hidrolizada; sin embargo, a la semana presentó un segundo evento de hematemesis, por lo que se realizó cambio a una fórmula extensamente hidrolizada alternando con lactancia materna.

Al mes de edad acudió al hospital por presentar un tercer evento de hematemesis, por lo que fue ingresado para abordaje diagnóstico. A la exploración física se encontró con signos vitales normales; peso y talla normales (peso para la edad en percentil 31, talla para la edad percentil 59, peso para la talla en percentil 9). No se encontraron huellas de sangrado oral, visceromegalias, ni ascitis. La biometría hemática mostró hemoglobina de 9.2 g/dL, hematocrito 25 %, leucocitos 7.4, neutrófilos 22 %, linfocitos 68 %, monocitos 5 %, eosinófilos 5 %, bandas 0, plaquetas 446 000, reticulocitos 2.2.

Inicialmente, se realizó abordaje para sangrado de tubo digestivo alto con ultrasonido abdominal en búsqueda de alteraciones anatómicas, el cual se reportó normal. Posteriormente, bajo anestesia general se realizó panendoscopia encontrando gastropatía erosiva hemorrágica y duodenitis hemorrágica sin sangrado activo (Figura 1). No se encontraron macrófagos cargados de hemosiderina (siderófagos).

Las biopsias de estómago y duodeno reportaron escasos acúmulos de eosinófilos (< 5/campo HPF × 400). Se realizó gammagrama con tecnecio 99, en búsqueda de mucosa gástrica ectópica (divertículo de Meckel), descartándose esta posibilidad.

La radiografía de tórax fue normal. Se realizó una valoración por el servicio de hematología, descartando coagulopatía. Posteriormente se solicitó angiotomografía toracoabdominal en búsqueda de malformaciones vasculares, encontrando incidentalmente infiltrados pulmonares correspondientes a hemorragia alveolar difusa (Figura 2).

Con una razonable sospecha de síndrome de Heiner, se decidió suspender la fórmula extensamente hidrolizada y continuó su alimentación con fórmula elemental basada en aminoácidos y lactancia materna, donde la madre siguió una dieta estricta de restricción de leche y sus derivados. El paciente presentó la remisión total de los síntomas y los hallazgos radiográficos a los pocos días, confirmándose el diagnóstico de síndrome de Heiner.

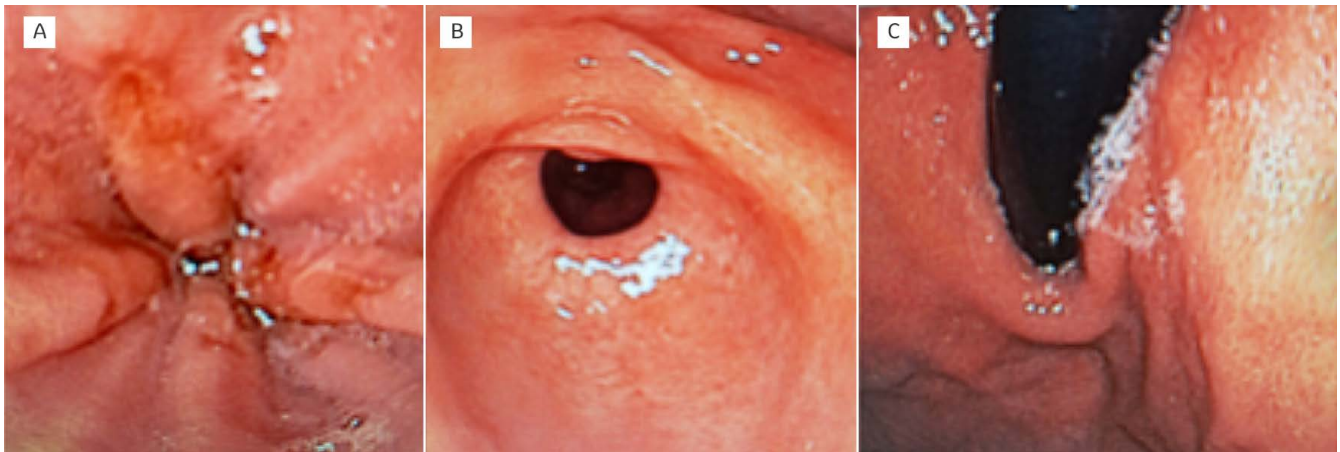


Figura 1. Imágenes de endoscopia gastrointestinal. A) Erosiones esofágicas sin sangrado activo. B) gastritis superficial con puntillero hemorrágico en antro y región prepilórica, sin sangrado activo. C) fondo gástrico de aspecto normal. Hiato competente.

Discusión

El síndrome de Heiner (SH) es una enfermedad pulmonar secundaria a hipersensibilidad no IgE a las proteínas de la leche de vaca.³ Se desconoce su incidencia real.⁵ Desde su descripción en 1962, se han publicado muy pocos casos debido a que su diagnóstico es complicado, ya que los signos y síntomas semejan diferentes enfermedades pulmonares y gastrointestinales.^{3,4} El inicio de síntomas suele ser dentro del primer año de edad, siendo inusual antes de los primeros tres meses.³ Es importante tener un alto grado de sospecha para no retrasar su diagnóstico. En los estudios de imagen se pueden observar infiltrados en parche y difusos, que semejan infiltrados neumónicos y correlacionan con el grado de eosinofilia, sangrado alveolar, y en casos crónicos la presencia de hemosiderosis. Estos hallazgos son frecuentes, pero pueden no estar presentes.¹⁰

La mayoría de los niños tienen retraso en la ganancia ponderal e incluso el SH ha sido confundido con inmunodeficiencias, debido a que semeja neumonía de repetición sin respuesta a múltiples antibióticos.^{11,12}

No existe un estudio de laboratorio o imagen patognomónico, por lo que la sospecha diagnóstica es clínica y se confirma con la desaparición total de los síntomas y hallazgos radiográficos al suspender las proteínas de la leche de vaca.^{3,4,5,6}

En los estudios de Heiner *et al.*,^{4,6} los principales síntomas fueron tos crónica, fiebre recurrente, taquipnea, hipoxemia, sibilancias, estertores, pobre ganancia ponderal, hemoptisis y anemia clínica. Se observaron siderófagos en 50 % de aspirados bronquiales o gástricos.⁴ Mientras que en el estudio de Moissidis *et al.*,³ reportaron que los síntomas más comunes fueron rinitis crónica, otitis media de repetición, y en menor frecuencia hemoptisis, con presencia de siderófagos en dos biopsias. En todas las series predomina la sintomatología respiratoria,^{3,4,6} con reportes aislados de síntomas gastrointestinales.^{8,9}

El reporte de caso que describimos tiene una especial importancia por tener como único síntoma inicial el sangrado de tubo digestivo alto; con ausencia total de los clásicos síntomas respiratorios reportados en distintas series,^{3,4,6} sin afectación de peso y talla, y radiografía de tórax normal, lo cual atribuimos a la temprana presentación de los síntomas, dentro de la etapa neonatal.



Figura 2. Angiotomografía de tórax en corte axial a nivel torácico, donde se observa ocupación alveolar con densidades compatibles con depósitos de sangre.

Los siderófagos en lavado bronquial o gástrico se encuentran en 50 % de casos y demuestran que hubo sangrado, sin embargo, en etapas muy precoces no se identifican, como ocurrió en este paciente.¹³ Dentro del abordaje diagnóstico, la eosinofilia fue de los pocos parámetros alterados, la cual ha sido descrita en las diferentes series,^{3,4,6} así como tomografía toracoabdominal con opacidades a nivel pulmonar, compatible con hemorragia alveolar difusa, lo cual, asociado con la mejoría inmediata al suspender la leche, confirmó el diagnóstico de certeza de SH. Las precipitinas IgG específicas para leche fueron encontradas en 50 % de pacientes de la serie de Heiner;⁴ sin embargo, no son patognomónicas de SH, y los títulos bajos pueden estar presentes en el suero de sujetos normales que ingieren leche, por lo tanto es una prueba de muy baja sensibilidad (65 %) y especificidad (68 %).⁷

Se han demostrado títulos elevados de precipitinas en diarrea crónica, enfermedad celiaca, fibrosis quística, deficiencia de IgA, disautonomía familiar, síndrome de Hurler, síndrome de Down y Wiskott-Aldrich.^{7,14} La prueba definitiva para establecer el diagnóstico de SH es la mejoría evidente al suspender la leche.^{3,7} Las precipitinas no pudieron determinarse en el neonato que describimos, ya que se utiliza una técnica no automatizada (manual), que no se realiza en el hospital donde este neonato estuvo internado.

La mejoría clínica y radiográfica posterior a la suspensión de la leche y sus derivados suele ocurrir entre cinco y 21 días,¹² y en algunos casos con persistencia de síntomas se ha sugerido el uso de corticosteroides por vía oral,^{3,8} lo cual no fue necesario en este paciente.

El diagnóstico diferencial de los síntomas pulmonares debe realizarse con: cuerpo extraño, neumonía por aspiración, inmunodeficiencias, infecciones de vías respiratorias bajas de origen fúngico, hemosiderosis pulmonar primaria

y secundaria, pneumonitis por hipersensibilidad, aspergilosis broncopulmonar, fibrosis quística, tuberculosis, cardiopatías congénitas y coagulopatías.^{3,4,5,6,15} Por otro lado, entre las causas más frecuentes de sangrado gastrointestinal alto en neonatos está: enfermedad ácido péptica secundaria a reflujo gastroesofágico por APLV; esofagitis o gastritis erosiva; divertículo de Meckel, desgarro de Mallory Weiss, discrasias sanguíneas, malformaciones vasculares y duplicación intestinal.¹⁶

El pronóstico del SH es muy bueno si la supresión de lácteos se inicia tempranamente. La mayoría de los pacientes tolerarán la leche de vaca pocos años después.³

Conclusiones

La alergia alimentaria es un reto diagnóstico, por las múltiples manifestaciones clínicas que puede originar y que dependerá de los mecanismos inmunológicos implicados. La historia clínica tiene un papel primordial en el diagnóstico. Este caso clínico ejemplifica cómo el síndrome de Heiner puede cursar con sangrado de tubo digestivo superior como única manifestación, sin la presencia de síntomas respiratorios clásicos. El lograr un diagnóstico y tratamiento oportunos –con la supresión absoluta de la ingesta de leche y sus derivados– permitirá evitar complicaciones asociadas, tales como hipoventilación alveolar, hemoptisis y anemia severa, garantizando un buen pronóstico para los pacientes.

Consideraciones éticas

Para la publicación de este caso clínico se obtuvo el consentimiento informado de la madre del paciente, así como la aprobación del comité de ética del Instituto Jalisco de Investigación Clínica S. A. de C. V. con apego a los requerimientos de COFEPRIS, buenas prácticas clínicas y lineamientos de la ICH.

Referencias

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41-58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
2. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *World Allergy Organ J*. 2010;3(4):57-161. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x
3. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahna SL. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(6):545-552. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00291.x
4. Heiner DC, Sears JW, Kniker WT. Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. A syndrome including poor growth, gastrointestinal symptoms, evidence of allergy, iron deficiency anemia, and pulmonary hemosiderosis. *Am J Dis Child*. 1962;103(5):634-654. DOI: 10.1001/archpedi.1962.02080020649003
5. Bergmann MM, Eigenmann PA. Food Allergy in childhood (Infancy to school age). En: Ebisawa M, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Wood RA, editores. *Food allergy: molecular basis and clinical practice*. Chem Immunol Allergy. 2015;101:38-50. DOI: 10-1159/000371666.
6. Lee SK, Kniker WT, Cook CD, Heiner DC. Cow's milk-induced pulmonary disease in children. *Adv Pediatr*. 1978;25:39-57.
7. Stafford HA, Polmar SH, Boat TF. Immunologic studies in cow's milk-induced pulmonary hemosiderosis. *Pediatr Res*. 1977;11(8):898-903. DOI: 10.1203/00006450-197708000-00009
8. Liu XY, Huang XR, Zhang JW, Xiao YM, Zhang T. Hematochezia in a child with Heiner syndrome. *Front Pediatr*. 2019;7:551-55. DOI: 10.3389/fped.2019.00551
9. Koc AS, Sucu A, Celik U. A different clinical presentation of Heiner syndrome: The case of diffuse alveolar hemorrhage causing massive hemoptysis and hematemesis. *Resp Med Case Rep*. 2019;26:206-8. DOI: 10.1016/j.rmcr.2019.01.019

10. Chang CH, Wittig HJ. Heiner's syndrome. *Radiology*. 1969;92(3):507-508. DOI: 10.1148/92.3.507
11. Ojuawo AB, Ojuawo OB, Aladesanmi AO, Adio MO, Abdulkadir MB, Mokuolu OA. Heiner syndrome: an uncommon cause of failure to thrive. *Malawi Med J*. 2019;31(3):227-229. DOI: 10.4314/mmj.v31i3.11
12. Sigua JA, Zacharisen M. Heiner syndrome mimicking an immune deficiency. *WMJ*. 2013;112(5):215-218.
13. Godfrey S. Pulmonary hemorrhage/hemoptysis in children. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(6):476-484. DOI: 10.1002/ppul.20020
14. Cunningham-Rundles C, Brandeis WE, Good RA, Day NK. Milk precipitins, circulating immune complexes, and IgA deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978;75(7):3387-3389. DOI: 10.1073/pnas.75.7.3387
15. Maggiolo J, Farbinger F, Rubilar L. Hemoptisis/hemorragia pulmonar en pediatría. *Neumol Pediatr*. 2009;4(2):65-72. Disponible en <http://www.neumología-pediatrica.cl>
16. González-Ortiz B. Sangrado de tubo digestivo. En: Flores-Calderón J, González-Ortiz B. *Enfermedades hepáticas y gastrointestinales en niños. Diagnóstico y tratamiento*. México: Corinter; 2017.

ORCID

Anaí Ortega-Espinosa, 0000-0003-1572-3992; Miguel Ángel Martínez-Benaiges, 0000-0002-4832-9126; Norma Angélica Rojas-Pineda, 0000-0002-9910-5421; Blanca María Morfín-Maciel, 0000-0003-2359-3614

Urticaria associated with COVID-19 in allergic patients. A case series

Urticaria asociada a COVID-19 en pacientes alérgicos. Serie de casos

Catalina López,¹ Ricardo Cardona¹

Abstract

Introduction: In December 2019, a new coronavirus was identified as the causal agent of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) with a wide clinical spectrum that goes from asymptomatic cases to critical and fatal cases. Its usual manifestations are fever, cough, and fatigue; although some cases present skin lesions.

Cases report: The first case was a 30-year-old woman with a history of controlled solar urticaria who presented erythematous and pruritic wheals in malar and cervical regions and extremities; associated with general malaise, headaches, and nausea, in whom the presence of COVID-19 was confirmed; her condition improved with a quadruple dose of antihistamines. The second case was a 47-year-old woman with a history of wasp sting anaphylaxis, without mastocytosis, who presented nasal congestion, headaches, and hypogeusia associated with generalized, erythematous, and pruritic wheals, with confirmation of COVID-19; her condition improved with quadruple doses of antihistamines.

Conclusions: Cutaneous manifestations associated with COVID-19 are frequent and can be classified as inflammatory and vascular. Among them, urticarial lesions occupy the fourth place, and although there could be some predominance of these in patients with a history of allergies, more studies are required to define an association.

Key words: COVID-19; Cutaneous manifestations; Urticaria

Resumen

Introducción: En diciembre de 2019 fue identificado un nuevo coronavirus como agente causal de la enfermedad por coronavirus del 2019 con un amplio espectro clínico, desde casos asintomáticos hasta críticos y fatales. Generalmente se manifiesta con fiebre, tos y fatiga, aunque algunos casos se presentan con lesiones cutáneas.

Reporte de casos: El primer caso es una mujer de 30 años con antecedente de urticaria solar controlada quien presentó habones eritematosos y pruriginosos en región malar, cervical y extremidades, asociado a malestar general, cefalea y náuseas, en quien se confirmó la presencia de COVID-19, y mejoró con antihistamínicos a dosis cuádruple. El segundo caso es una mujer de 47 años con antecedente de anafilaxia por picadura de avispa, sin mastocitosis, quien presentó congestión nasal, cefalea e hipogeusia asociado a habones generalizados, eritematosos y pruriginosos, con confirmación de COVID-19, y mejoría con dosis cuádruple de antihistamínicos.

Conclusiones: Las manifestaciones cutáneas asociadas a COVID-19 son frecuentes y se pueden clasificar en inflamatorias y vasculares. Dentro de ellas, las lesiones urticariales ocupan el cuarto lugar, y aunque podría existir algún predominio de estas en pacientes con antecedentes de alergias, se necesitan más estudios para definir una asociación.

Palabras clave: COVID-19; Manifestaciones cutáneas; Urticaria

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

Correspondencia: Ricardo Cardona.
rcv2016udea@gmail.com

Recibido: 31-01-2021
Aceptado: 30-07-2021
DOI: 10.29262/ram.v68i3.869

Introducción

Los coronavirus son virus de ARN que se distribuyen ampliamente entre humanos, otros mamíferos y aves, causan enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas. Se conocen seis especies de coronavirus que pueden causar enfermedades en humanos, de los cuales cuatro (229E, OC43, NL63 y HKU1) son prevalentes y generalmente causan síntomas de resfriado común en individuos inmunocompetentes. Las otras dos cepas, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), son de origen zoonótico y se han relacionado con casos fatales. El SARS-CoV fue el agente causal de los brotes de síndrome respiratorio agudo severo en 2002 y 2003 en Guangdong, China, y el MERS-CoV fue el responsable de los brotes de enfermedades respiratorias graves en 2012 en Oriente Medio.¹

A finales de diciembre del 2019 en Wuhan, China, se reportaron varios pacientes con neumonía de causa desconocida que fueron asociados epidemiológicamente a un mercado de comida de mar, con el posterior aislamiento de un nuevo coronavirus que recibió el nombre de coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), y que genera la enfermedad por coronavirus del 2019 o COVID-19.¹

La infección por SARS-CoV-2 se transmite y disemina más fácilmente comparado con SARS-CoV, por lo que fue declarada por la OMS como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional el 30 de enero de 2020.² El 11 de marzo, la OMS estipula a COVID-19 como una pandemia.³

El espectro clínico de COVID-19 es ampliamente heterogéneo, encontrando pacientes asintomáticos o con infecciones leves, hasta formas críticas o fatales con falla respiratoria, choque séptico o disfunción multiorgánica. Generalmente la enfermedad se manifiesta con fiebre, tos, fatiga, anorexia, disnea, mialgias, ageusia, anosmia, faringodinia, cefalea y escalofríos,¹ aunque también se han documentado manifestaciones cutáneas.⁴

El objetivo de este artículo es reportar los casos de dos pacientes con antecedentes de alergias que presentaron erupciones urticariales asociadas a COVID-19. Las pacientes autorizaron su participación en este reporte, y los procedimientos fueron realizados en apego a las normas éticas, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki.

Reporte de casos

Caso 1

Mujer de 30 años de edad, con urticaria solar controlada, de 10 años de evolución, quien se ha manejado con evitación, bloqueadores solares, antihistamínicos, antileucotrienos y omalizumab con adecuado control, tolerando su desmonte, y en tratamiento actual con antihistamínicos a necesidad.

En el seguimiento médico realizado en noviembre de 2020, la paciente manifestó un cuadro clínico de dos semanas de evolución consistente en aparición de parches eritematosos y lesiones tipo habón localizadas en región malar, cervical y extremidades inferiores (Figura 1), sin exposición solar, asociado a prurito, malestar general, cefalea y náuseas, sin fiebre ni otros síntomas asociados. Debido a la pandemia por COVID-19, se realizó PCR para SARS-CoV-2 con resultado positivo. Por este motivo, se inició manejo con analgésicos y antihistamínicos a dosis cuádruple con mejoría paulatina de los síntomas y de las lesiones cutáneas, sin secuelas ni complicaciones, tolerando el desmonte de los antihistamínicos hasta continuarlos a necesidad.

Caso 2

Mujer de 47 años de edad, con antecedente de anafilaxia por picadura de avispa sin criterios de mastocitosis sistémica. En el seguimiento médico realizado en noviembre de 2020, la paciente manifestó un cuadro clínico de 10 días de evolución consistente en congestión nasal, cefalea e hipogeusia, sin otros síntomas asociados, por lo cual le realizan PCR para SARS-CoV-2 con resultado positivo. Al día siete de iniciados los síntomas, presentó leve edema palpebral asociado a eritema y brote generalizado tipo habones eritematosos, mapeiformes y pruriginosos (Figura 2), para lo cual se inició manejo con antihistamínico a dosis doble con respuesta parcial y se aumentó a dosis cuádruple con adecuada respuesta, tolerando posteriormente su desmonte.

Discusión

En mayo de 2020 el dermatólogo italiano Recalcati publicó los primeros hallazgos de manifestaciones cutáneas secundarias a COVID-19. En su reporte, de 88 pacientes con COVID-19, 18 (20.4 %) tuvieron compromiso en piel, 14 de ellos con una erupción eritematosa, tres con urticaria generalizada, y uno con vesículas similares a la varicela.⁴ Seguido a este reporte, se han publicado múltiples casos con diferentes manifestaciones cutáneas como erupciones similares al dengue⁵ o lesiones acroisquémicas.⁶

Inicialmente, las lesiones cutáneas asociadas a COVID-19 se clasificaron según sus características clínicas en:

- Erupción urticarial.
- Erupción morbiliforme maculopapular eritematosa confluyente.
- Exantema papulovesicular.
- Lesiones acrales similares a la perniois lúpica.
- Lesiones similares a la livedo *reticularis* o livedo racemosa.
- Lesiones purpúricas vasculíticas.⁷

Recientemente estas lesiones se han agrupado en dos tipos de lesiones, las lesiones tipo I, las cuales son secundarias a reacciones inflamatorias y se pueden manifestar desde



Figura 1. Se evidencian parches eritematosos en región malar y en extremidades inferiores (A, D, E); además, un habón pequeño en región malar derecha (B), e incluso algunas lesiones petequiales en región cervical derecha (C). Fotos autorizadas por la paciente.

erupciones morbiliformes a urticariales y vesiculoampollosas; y las lesiones tipo II, que son secundarias a vasculitis y eventos trombóticos microvasculares, se manifiestan como perniosis lúpica (Chilblain lupus), livedo, necrosis, y lesiones purpúricas, de presentación frecuente en jóvenes.⁸

Daneshgaran *et al.* recopilaron datos de 996 pacientes con lesiones dermatológicas asociadas a COVID-19, y documentaron que las lesiones acrales fueron las más frecuentes (40.4 %), seguido de las erupciones maculopapulares eritematosas (21.3 %), erupciones vesiculares (13 %), erupciones urticariales (10.9 %), otro tipo de erupciones (4.3 %,

incluyendo un angioma cereza eruptivo, una reactivación del virus herpes simple-1 y 41 casos no especificados de lesiones eccematosas, angiomasas o anulares), erupciones vasculares (4 %), erupciones similares a eritema multiforme (3.7 %), y erupciones eritematosas no especificadas (2.1 %).⁹

De forma llamativa, en algunos casos las manifestaciones cutáneas asociadas a COVID-19 preceden al inicio de fiebre o síntomas respiratorios. Este es el caso de una mujer de 27 años, previamente sana, quien debutó con habones eritematosos y pruriginosos en cara y extremidades consistentes con urticaria aguda, se realizó un panel viral que fue

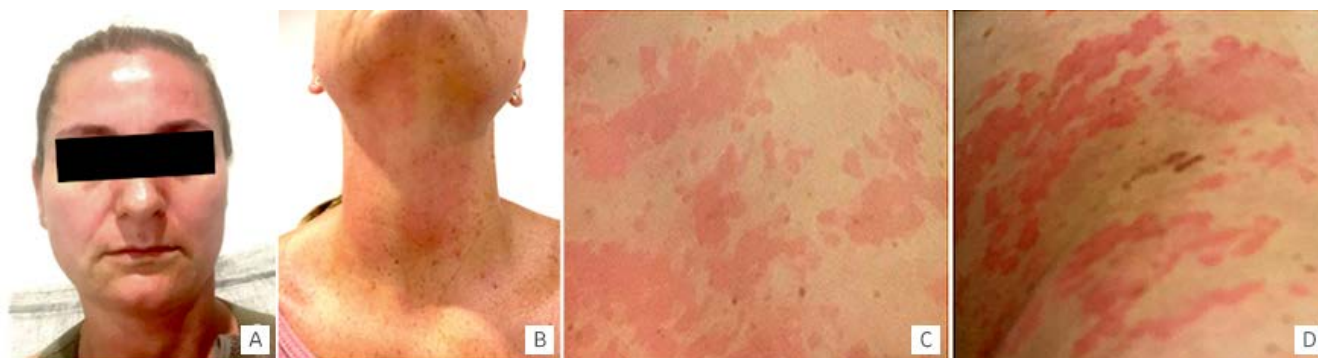


Figura 2. Se observa rubicundez facial (A), parches eritematosos en región cervical (B) y lesiones tipo habones (C y D). Fotos autorizadas por la paciente.

negativo, y 48 horas después inició con fiebre, escalofríos y dolor torácico, asociado a linfopenia, por lo cual se realizó una PCR para SARS-CoV-2 que fue positiva, requiriendo manejo con acetaminofén y antihistamínicos con mejoría.¹⁰

En este artículo reportamos los casos de dos pacientes que presentaron manifestaciones cutáneas secundarias a la infección por SARS-CoV-2. La primera de ellas tiene antecedente de urticaria solar controlada, quien presentó lesiones urticariales y síntomas generales, confirmándose la presencia de COVID-19, con adecuado control con antihistamínicos hasta retornar a estado basal; y la segunda tiene antecedente de anafilaxia por avispa y presentó lesiones urticariales al séptimo día de iniciados los síntomas de COVID-19, con mejoría con antihistamínicos. Ambas

pacientes presentaron resolución completa de los síntomas con manejo sintomático y no se documentaron otras causas diferentes a la infección por SARS-CoV-2 como desencadenantes de las lesiones cutáneas.

Conclusiones

COVID-19 es una enfermedad heterogénea que se puede manifestar con una gran variedad de síntomas y lesiones cutáneas según los reportes a la fecha, y aunque aún se desconoce si existe alguna predisposición por el tipo de lesión cutánea según los antecedentes patológicos de los afectados, sería interesante estudiar en una mayor cantidad de pacientes si el antecedente de alergia predispone a las lesiones urticariales como los casos reportados previamente.

Referencias

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021;49(2):199-213. DOI: 10.1007/s15010-020-01516-2
3. Liu Y-C, Kuo R-L, Shih S-R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J*. 2020;43(4):328-333. DOI: 10.1016/j.bj.2020.04.007
4. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):e212-e213.
5. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):e177. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.036
6. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J, et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;41(0):E006. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006
7. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol*. 2020;183(3):431-442. DOI: 10.1111/bjd.19264
8. Naderi-Azad S, Vender R. Lessons from the first wave of the pandemic: skin features of COVID-19 can be divided into inflammatory and vascular patterns. *J Cutan Med Surg*. 2020;125(2):169-176. DOI: 10.1177/1203475420972343
9. Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous manifestations of COVID-19: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(5):627-639. DOI: 10.1007/s40257-020-00558-4
10. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):e244-e245. DOI: 10.1111/jdv.16472

ORCID

Catalina López, 0000-0003-0947-2971; Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413