

Factores asociados al tabaquismo en pacientes con asma durante el confinamiento por COVID-19 en una región urbana con cifras elevadas de infecciones por SARS-CoV-2
Eliza Mireya Vázquez et al.

Perfil clínico de los pacientes con urticaria crónica en un hospital de tercer nivel de atención del sistema de seguridad social de Costa Rica
Giovanni Sedó-Mejía et al.

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

Alergia alimentaria y su asociación con dermatitis atópica autorreportada en adultos jóvenes en Lima-Perú
María José Rojas-Puell et al.

Prosopis spp. en enfermedades alérgicas
Guillermo Velázquez-Sámamo et al.

Aspectos neuropsiquiátricos de la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA
Miguel Restrepo-Martínez et al.

Enfermedades reumáticas y alergias, la dualidad del sistema inmunológico
Gabriela Athziri Sánchez-Zuno et al.

Psicosis autoinmune
Jessie Nallely Zurita-Cruz et al.

Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias en un paciente con síndrome de pseudo-Barter asociado a fibrosis quística. Reporte de un caso
Bethy Camargo-Vargas et al.

Profilaxis con inhibidor de C1 normal en angioedema hereditario
Dina Glocer, 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 Ruiz

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 Ruiz



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 Britéz

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. 4, octubre-diciembre 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

- 218 Factors associated with tobacco use in patients with asthma during the confinement due to COVID-19 in an urban region with high numbers of SARS-CoV-2 infections**
Eliza Mireya Vázquez, Carlos Francisco Vázquez-Rodríguez, Nancy Virginia Ortega-Betancourt, Humberto Martínez-Montoya, Octelina Castillo-Ruiz, Francisco Vázquez-Nava
- 225 Clinical profile of patients with chronic urticaria in a tertiary care hospital of the social security system in Costa Rica**
Giovanni Sedó-Mejía, Stephanie Lotz-Esquivel, Olga Patricia Monge-Ortega, Caridad Pino-García
- 233 Food allergy and its association with self-reported atopic dermatitis in young adults in Lima-Peru**
María José Rojas-Puell, Fernando M. Runzer-Colmenares, Danna Salazar-Gastelú, Flor Santa Cruz-De Lama, Alejandra Medina-Hernández
- 242 *Prosopis spp.* in allergic diseases**
Guillermo Velázquez-Sámamo, María de Lourdes Mendoza-Gertrudis, Andrea Aída Velasco-Medina, Alejandro Rosas-Alvarado

Review article

- 251 Neuropsychiatric aspects of anti-NMDA receptor encephalitis**
Miguel Restrepo-Martínez, Mariana Espinola-Nadurille, Juan Carlos López-Hernández, Victoria Martínez, José Alberto Téllez-Martínez, Paula Andrea Bustamante-Gómez, Paola Bautista-Gómez, Leo Bayliss, Jesús Ramírez-Bermúdez
- 264 Rheumatic diseases and allergies, the duality of the immune system**
Gabriela Athziri Sánchez-Zuno, Edith Oregón-Romero, Jorge Hernández-Bello, Guillermo González-Estevez, Rodrigo Vargas-Rosales, José Francisco Muñoz-Valle

Immunology

- 276 Autoimmune psychosis**
Miguel Restrepo-Martínez, Juan Carlos López-Hernández, Mariana Espinola-Nadurille, Leo Bayliss, Raúl Medina-Rioja, Victoria Martínez-Ángeles, Javier Galnares-Olalde, José Alberto Téllez-Martínez, Jesús Ramírez-Bermúdez

Research methodology

- 291 Main biases in clinical research**
Jessie Nallely Zurita-Cruz, Miguel Ángel Villasis-Keever

Clinical cases

- 300 Food protein-induced enterocolitis syndrome in a patient with pseudo-Bartter syndrome associated with cystic fibrosis. A case report**
Bethy Camargo-Vargas, María Varela, Laura Wilches, Paula Andrea Martínez-Quñones, Ranniery Acuña-Cordero
- 304 Prophylaxis in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor**
Dina Glocer, Ariela González, Mercedes Elizabeth Parrales-Villacreses, Pablo Martínez, Claudio Alberto Salvador Parisi

Artículo original

- 218 Factores asociados al tabaquismo en pacientes con asma durante el confinamiento por COVID-19 en una región urbana con cifras elevadas de infecciones por SARS-CoV-2**
Eliza Mireya Vázquez, Carlos Francisco Vázquez-Rodríguez, Nancy Virginia Ortega-Betancourt, Humberto Martínez-Montoya, Octelina Castillo-Ruiz, Francisco Vázquez-Nava
- 225 Perfil clínico de los pacientes con urticaria crónica en un hospital de tercer nivel de atención del sistema de seguridad social de Costa Rica**
Giovanni Sedó-Mejía, Stephanie Lotz-Esquivel, Olga Patricia Monge-Ortega, Caridad Pino-García
- 233 Alergia alimentaria y su asociación con dermatitis atópica autorreportada en adultos jóvenes en Lima-Perú**
María José Rojas-Puell, Fernando M. Runzer-Colmenares, Danna Salazar-Gastelú, Flor Santa Cruz-De Lama, Alejandra Medina-Hernández
- 242 *Prosopis spp.* en enfermedades alérgicas**
Guillermo Velázquez-Sámamo, María de Lourdes Mendoza-Gertrudis, Andrea Aída Velasco-Medina, Alejandro Rosas-Alvarado

Artículo de revisión

- 251 Aspectos neuropsiquiátricos de la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA**
Miguel Restrepo-Martínez, Mariana Espinola-Nadurille, Juan Carlos López-Hernández, Victoria Martínez, José Alberto Téllez-Martínez, Paula Andrea Bustamante-Gómez, Paola Bautista-Gómez, Leo Bayliss, Jesús Ramírez-Bermúdez
- 264 Enfermedades reumáticas y alergias, la dualidad del sistema inmunológico**
Gabriela Athziri Sánchez-Zuno, Edith Oregón-Romero, Jorge Hernández-Bello, Guillermo González-Estevez, Rodrigo Vargas-Rosales, José Francisco Muñoz-Valle

Inmunología

- 276 Psicosis autoinmune**
Miguel Restrepo-Martínez, Juan Carlos López-Hernández, Mariana Espinola-Nadurille, Leo Bayliss, Raúl Medina-Rioja, Victoria Martínez-Ángeles, Javier Galnares-Olalde, José Alberto Téllez-Martínez, Jesús Ramírez-Bermúdez

Metodología de la investigación

- 291 Principales sesgos en la investigación clínica**
Jessie Nallely Zurita-Cruz, Miguel Ángel Villasis-Keever

Casos clínicos

- 300 Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias en un paciente con síndrome de pseudo-Bartter asociado a fibrosis quística. Reporte de un caso**
Bethy Camargo-Vargas, María Varela, Laura Wilches, Paula Andrea Martínez-Quñones, Ranniery Acuña-Cordero
- 304 Profilaxis con inhibidor de C1 normal en angioedema hereditario**
Dina Glocer, Ariela González, Mercedes Elizabeth Parrales-Villacreses, Pablo Martínez, Claudio Alberto Salvador Parisi

Factors associated with tobacco use in patients with asthma during the confinement due to COVID-19 in an urban region with high numbers of SARS-CoV-2 infections

Factores asociados al tabaquismo en pacientes con asma durante el confinamiento por COVID-19 en una región urbana con cifras elevadas de infecciones por SARS-CoV-2

Eliza Mireya Vázquez,¹ Carlos Francisco Vázquez-Rodríguez,² Nancy Virginia Ortega-Betancourt,² Humberto Martínez-Montoya,³ Octelina Castillo-Ruiz,³ Francisco Vázquez-Nava⁴

Abstract

Objective: To determine the prevalence and risk factors associated with tobacco use during the period of confinement in light of the COVID-19 pandemic.

Methods: Through an analytical and cross-sectional study, the data of 2,372 participants were analyzed. The information was collected through a self-administered questionnaire that was built with the Google Forms tool, which was distributed and applied via email and WhatsApp; the private messaging platform. The relationship between the independent variables and the outcome was determined by multivariate logistic regression analysis.

Results: Out of the total population, 69.3 % were women, the median age was 20.11±2.01 years, the prevalence of asthma was 12.2 %, and the active tobacco use was 13.3 %. There was a higher number of patients with asthma who smoked (14.2 vs. 13.2 %) than of those who didn't have asthma. The multivariate logistic regression analysis showed that factors like considering that COVID-19 does not exist and not being confined were related to tobacco use in patients with asthma during the implementation of the contingency plan that the COVID-19 pandemic represents.

Conclusions: During confinement to home for COVID-19, the prevalence of tobacco use is higher in patients with asthma than in individuals without this ailment; the factors that favor the aforementioned are present in the family environment.

Key words: Comorbidity; Asthma; Smoking; COVID-19; SARS-CoV-2

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia y factores de riesgo asociados al tabaquismo durante el periodo de confinamiento ante la pandemia de COVID-19.

Métodos: Mediante un estudio analítico y transversal se analizaron los datos de 2372 participantes. La recolección de la información se realizó con un cuestionario autoadministrado construido con la herramienta Google Forms, el cual se distribuyó y aplicó a través de correo electrónico y de la plataforma de mensajería privada WhatsApp. La relación entre las variables independientes y la resultante fue determinada a través de regresión logística multivariada.

Resultados: De la población total, 69.3 % fue del sexo femenino, la edad media de 20.11 ± 2.01 años, la prevalencia de asma de 12.2 % y la de tabaquismo activo de 13.3 %. Una mayor proporción de pacientes con asma fumaba (14.2 % versus 13.2 %), en comparación con quienes no padecían asma. La regresión logística multivariante mostró que considerar que COVID-19 no existe y no cumplir con el confinamiento se relacionaron con el tabaquismo en pacientes con asma durante la aplicación del plan de contingencia que representa la pandemia de COVID-19.

Conclusiones: Durante el confinamiento en casa por COVID-19, la prevalencia de tabaquismo es mayor en pacientes con asma comparados con los individuos sin esta enfermedad. Los factores que favorecen lo anterior están presentes en el entorno familiar.

Palabras clave: Comorbilidad; Asma; Tabaquismo; COVID-19; SARS-CoV-2

¹Universidad Veracruzana, Facultad de Medicina Campus Minatitlán, Departamento de Investigación, Veracruz, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social. Delegación Veracruz Sur, Departamento de Epidemiología, Orizaba, México

³Universidad Autónoma de Tamaulipas, Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa Aztlán, Tamaulipas, México

⁴Universidad Autónoma de Tamaulipas, Facultad de Medicina de Tampico, Departamento de Investigación, Tamaulipas, México

Correspondencia: Francisco Vázquez-Nava.
fvazqueznav@gmail.com

Recibido: 03-07-2021

Aceptado: 18-10-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i4.922



Introducción

El tabaquismo en pacientes con asma continúa siendo un problema importante de salud pública en el mundo,^{1,2} el cual requiere atención especial durante el confinamiento en el hogar establecido en el plan para contener el brote de COVID-19 y limitar la diseminación de SARS-CoV-2.

La enfermedad causada por SARS-CoV-2 es una patología muy infecciosa, de rápida diseminación y elevada letalidad debido a factores que no han sido clarificados.^{3,4} Por otro lado, desde un inicio, los estudios que mostraban las características clínicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 reportaron que los enfermos portadores de alguna enfermedad crónica subyacente como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y tabaquismo son más susceptibles a desarrollar el síndrome de distrés respiratorio agudo o morir debido a la infección por SARS-CoV-2.^{5,6,7} Por otro lado, la relación entre el asma y la forma severa de COVID-19 no es muy clara y requiere ser mejor estudiada.⁸

Sin duda, el tabaquismo sigue siendo un problema importante de salud pública en el mundo y se ha asociado con el desarrollo de diversos tipos de cáncer, asma, crisis de asma y una mayor susceptibilidad a las infecciones virales de las vías respiratorias.⁹ Aunado a esto, los resultados de investigaciones previas muestran que la inhalación del humo de tabaco incrementa la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en un subconjunto de células secretoras de las vías respiratorias pequeñas.^{10,11} Es importante tener en cuenta que la ACE2 es el receptor del coronavirus SARS-CoV-2, el cual permite la entrada del coronavirus a la célula al enlazarse con el dominio extracelular de la ACE2.¹²

Por otro lado, el asma es una enfermedad respiratoria crónica que cursa con agudizaciones.¹³ Las infecciones virales y el tabaquismo son factores importantes que favorecen las exacerbaciones de asma.^{9,14} Según algunos autores, el tabaquismo no se relaciona con COVID-19;¹⁵ sin embargo, reportes recientes como los de los Centers for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos de América, muestran que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, particularmente el asma, se ubica como la segunda patología subyacente más prevalente en los enfermos que han desarrollado la forma severa de COVID-19.^{16,17}

Como se puede apreciar, de acuerdo con la bibliografía revisada, el tabaquismo y el asma son factores de riesgo importantes para desarrollar el síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19; por lo tanto, es factible suponer que el riesgo de desarrollar la forma severa de COVID-19 se incrementa cuando una persona sufre de asma y también fuma.

La información revisada acerca de la relación entre el tabaquismo, el asma y la forma severa de COVID-19 invita a la reflexión y permite realizar el siguiente planteamiento: si la más alta prevalencia de enfermos que desarrollan distrés respiratorio agudo o mueren por COVID-19 se ubica en los

pacientes que fuman y la inhalación del humo de tabaco incrementa la susceptibilidad a las infecciones virales, las exacerbaciones de asma y la expresión del receptor ACE2, entonces será necesario prevenir el tabaquismo mediante la identificación de los factores que favorecen su desarrollo, particularmente en los grupos más vulnerables, como los pacientes que sufren asma. Aunado a lo anterior, una vez que se percibió que el número de enfermos por COVID-19 se incrementaba rápidamente en la región donde se realizó el estudio, se decidió desarrollar esta investigación con el objetivo principal de determinar la prevalencia y los factores familiares y personales que favorecen el tabaquismo en pacientes con asma durante el confinamiento por COVID-19, que residen en una región urbana de México con cifras elevadas de casos confirmados y muertes por esa enfermedad.

Métodos

Estudio analítico y transversal en el que los datos fueron analizados en mayo de 2021. La metodología utilizada y las características de la población participante han sido también descritas en otro artículo.¹⁸ Al inicio de nuestras investigaciones se tenían registrados en la región 23 casos confirmados de personas infectadas por SARS-CoV-2 y cero defunciones por COVID-2019. Para el 8 de junio de 2020, el número de casos confirmados de COVID-19 se incrementó a 790 y se registraron 33 defunciones por esta enfermedad.¹⁹ Con la finalidad de contener la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 en el estado de Tamaulipas, después de dos meses se continuaba aplicando el plan de contingencia ante COVID-19 con la recomendación especial de mantener el confinamiento en el hogar, no socializar y cumplir con las medidas de higiene personal, de los objetos y los alimentos.

Para la recolección de los datos se creó un cuestionario con 29 preguntas, el cual se construyó utilizando la herramienta Google Forms, una aplicación de Google Drive. En el cuestionario se incluyeron preguntas para recabar información sociodemográfica de los participantes como edad, sexo, escolaridad, tabaquismo activo, presencia de fumadores dentro del hogar, asma diagnosticada por un doctor, síntomas de asma, tipo de medicamento para el control del asma, si los participantes cumplían con las medidas establecidas por las autoridades sanitarias para prevenir la infección y diseminación de COVID-19, si los participantes consideraban que COVID-19 existe o no existe y si ellos se consideraban personas en riesgo para adquirir la infección por el coronavirus SARS-CoV-2.

Las preguntas para identificar a los participantes que sufrían de asma fueron tomadas de los cuestionarios diseñados en el proyecto International Study of Asthma and Allergic Diseases in Childhood (ISAAC).²⁰

El cuestionario se distribuyó a través de correo electrónico y de la plataforma de mensajería privada WhatsApp. El tiempo para responder las preguntas fue de aproxima-

damente 15 minutos. Los participantes eran residentes del estado de Tamaulipas y fueron contactados a través de su dirección electrónica y de WhatsApp; del mismo modo, a los participantes se les solicitó su apoyo para que reenviaran el enlace del cuestionario a sus amigos, así como a otras personas residentes en la región para que respondieran las preguntas del cuestionario. Los criterios de selección de los participantes que conformaron la muestra de análisis en este estudio fueron estudiantes y no estudiantes, hombres y mujeres, que tuvieran alguna cuenta de correo electrónico o usaran WhatsApp o Facebook, con edad de 16 a 24 años, que estuvieran dispuestos a responder la totalidad de las preguntas del cuestionario con respuestas claras, de tal manera que la información aportada permitiera su análisis y realizar un planteamiento científico.

El Comité de Ética de la Facultad de Medicina de Tampico de la Universidad Autónoma de Tamaulipas revisó y aprobó el protocolo de la investigación, el cual quedó registrado con el número 026b-2020.

A todos los participantes se les solicitó su consentimiento para participar en el estudio, haciéndoles saber el objetivo de la investigación y asegurándoles que su participación sería anónima.

Medidas de interés y codificación de las variables

A los participantes se les preguntó lo siguiente:

- Desde que se estableció el plan de contingencia para prevenir COVID-19, ¿has salido de tu casa sin haber un motivo importante?, ¿consideras que COVID-19 no existe?, ¿consideras que eres persona de riesgo para desarrollar COVID-19?

Para el análisis, esta variable fue codificada como:

- No cumple con el aislamiento en casa, 1; si cumple con el aislamiento en casa, 0.
- COVID-19 no existe, 1; COVID-19 sí existe, 0.
- No tengo riesgo para COVID-19, 1; si tengo riesgo de desarrollar COVID-19, 0.

Asma actual

El diagnóstico de asma actual se estableció cuando los participantes respondían afirmativamente a la pregunta 2 y al menos a una de las tres preguntas restantes:

- ¿Sufres de asma? Sí o no.
- ¿El diagnóstico de asma fue establecido por un doctor? Sí o no.
- ¿En los últimos 12 meses, has presentado un pillido en el pecho sin haber tenido gripe? Sí o no.
- ¿En los últimos 12 meses, has presentado crisis de tos seca en la madrugada, sin haber tenido gripe? Sí o no.

Para el análisis, esta variable fue codificada como asma actual, 1; no asma, 0.

Tabaquismo parental

El tabaquismo de los padres fue documentado cuando los participantes respondían que cuando menos uno de los progenitores fumaba dentro del hogar durante el periodo de confinamiento por COVID-19. Para el análisis, esta variable fue dicotomizada como padres fumadores, 1; padres no fumadores, 0.

Tabaquismo activo

El tabaquismo activo fue documentado cuando los participantes respondían ser fumador, 1; no fumador, 0.

Análisis estadístico

Se determinó la prevalencia del sexo, tabaquismo activo, padres con hábito de fumar, cumplimiento del plan de contingencia contra COVID-19, considerar que esta enfermedad no existe y no considerarse persona en riesgo de adquirir la infección por el coronavirus SARS-CoV-2, para comparar los datos entre los participantes que sufren y quienes no sufren de asma. Las diferencias entre las variables dicotómicas se determinaron mediante la prueba binomial.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariada para determinar la asociación entre el sexo, tabaquismo parental y actitud ante COVID-19: pensar que no existe esta enfermedad, si el participante no se considera en riesgo para desarrollar COVID-19 y si el participante cumplía con el aislamiento en casa durante el plan de contingencia por COVID-19. Se determinaron las razones de momios (RM) cruda y ajustada y su intervalo de confianza de 95 % (IC 95 %). Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS versión 25.0. Cualquier valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

Resultados

Se recibieron 2500 cuestionarios, de los cuales se excluyeron 128 por no contar con la información correcta o no haber sido respondidos en forma completa. Finalmente, se analizaron 2372 cuestionarios; 69.3 % correspondió a participantes del sexo femenino y la edad media fue de 20.11 ± 2.01 años. La prevalencia de asma fue de 12.2 % y la de tabaquismo activo en la población total estudiada, de 13.3 %. El Cuadro 1 muestra la prevalencia del sexo, tabaquismo activo, padres que fuman, participantes que niegan la existencia de COVID-19, que no cumplen con la permanencia en casa y que consideran no estar en riesgo de sufrir COVID-19, en los grupos de pacientes que sufren y no sufren asma. Entre los pacientes con asma se observó que fue mayor el porcentaje de fumadores activos (14.2 % *versus* 13.2 %), tabaquismo parental (30.1 % *versus* 20.5 %) y de quienes consideran que COVID-19 no existe (3.8 % *versus* 3.3 %), en comparación con los participantes que no sufren asma.

Cuadro 1. Datos sociodemográficos y porcentaje de tabaquismo activo, tabaquismo parental y actitud durante el confinamiento impuesto por la pandemia de COVID-19 en personas con y sin asma (n = 2372)

| Variable | Con asma (n = 289) | | Sin asma (n = 2083) | | Población total (n = 2372) | |
|--|-----------------------|------|------------------------|------|-------------------------------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Hombres | 85 | 29.4 | 643 | 30.9 | 728 | 30.7 |
| Mujeres | 204 | 70.6 | 1440 | 69.1 | 1644 | 69.3 |
| Tabaquismo activo | 41 | 14.2 | 275 | 13.2 | 316 | 13.3 |
| Tabaquismo parental | 87 | 30.1 | 428 | 20.5 | 515 | 21.7 |
| Considera que COVID-19 no existe | 11 | 3.8 | 69 | 3.3 | 80 | 3.4 |
| No cumple aislamiento en casa ante COVID-19 | 41 | 14.2 | 330 | 15.8 | 371 | 15.6 |
| No se considera en riesgo de sufrir COVID-19 | 84 | 29.5 | 1146 | 55.0 | 1230 | 51.9 |
| | Media ± DE | | Media ± DE | | Media ± DE | |
| Edad | 20 ± 2.27 | | 20.12 ± 1.97 | | 20.11 ± 2.01 | |

El Cuadro 2 muestra que el tabaquismo durante el aislamiento en casa ante COVID-19 fue mayor en los pacientes con asma del sexo masculino (22.2 % *versus* 10.8 %), en quienes tenían padres que fumaban dentro del hogar (27.6 % *versus* 8.4 %), en quienes consideraban que COVID-19 no existía (36.4 % *versus* 13.3 %), que no cumplían con el aislamiento en casa (26.8 % *versus* 12.1 %) y en quienes consideraban que no estaban en riesgo de sufrir COVID-19 (15.5 % *versus* 13.7 %). Los resultados del análisis univariado mostraron una asociación significativa entre pertenecer al sexo masculino (RM cruda = 2.38, IC 95 % = 1.21-4.67), tabaquismo parental (RM cruda = 4.14, IC 95 % = 2.09-8.21), considerar que COVID-19 no existe (RM cruda = 3.72, IC 95 % = 1.03-13.31), no cumplir con el confinamiento en el hogar ante COVID-19 (RM cruda = 2.66, IC 95 % = 1.21-5.85) y el tabaquismo en pacientes con asma durante el periodo de contingencia ante el brote de COVID-19. Al introducir todas las variables a un modelo de regresión logística multivariada, pertenecer al sexo masculino (RM ajustada = 2.72, IC 95 % = 1.25-5.91), el tabaquismo parental (RM ajustada = 7.23, IC 95 % = 3.18-16.41) y no cumplir con el aislamiento en casa ante COVID-19 (RM ajustada = 4.33, IC 95 % = 1.65-11.34) permanecieron significativamente asociadas a tabaquismo en los pacientes con asma.

Discusión

De acuerdo con nuestros resultados, pertenecer al sexo masculino, el tabaquismo parental y no cumplir con la recomendación de permanecer en casa favorecen el tabaquismo en pacientes con asma durante el plan de contingencia para mitigar COVID-19.

Según el análisis en este estudio, la prevalencia de tabaquismo activo es mayor en los participantes que sufren

de asma comparados con las personas aparentemente sanas. Publicaciones previas a la pandemia por SARS-CoV-2 concuerdan con esta observación al reportar un mayor porcentaje de fumadores en pacientes con asma.^{21,22} En el estudio desarrollado por Hublet *et al.*, la prevalencia de tabaquismo en adolescentes con asma fue de 20.5 % y en los jóvenes sin asma, de 17.9 %.²¹ Es importante señalar que la información registrada en nuestro estudio corresponde a personas que cumplían más de 200 días de confinamiento en el hogar debido a que así lo establece el plan de contingencia ante COVID-19.

Investigaciones recientes muestran que el confinamiento en el hogar debido a COVID-19 genera ansiedad, estrés y depresión, particularmente en las personas que sufren alguna enfermedad crónica.²³ Es posible que en este estudio, el mayor número de fumadores en el grupo con asma se deba a la percepción errónea de que fumar tranquiliza o calma los nervios.^{22,24} Sin embargo, se debe tener presente que publicaciones recientes muestran que la inhalación de humo de tabaco incrementa la expresión de la ACE2, receptor que posibilita que el coronavirus SARS-CoV-2 penetre a la célula, con el consecuente desarrollo de la infección. Es importante que las autoridades encargadas del plan de contingencia ante COVID-19 fortalezcan las estrategias para prevenir el tabaquismo durante el periodo de confinamiento en casa, particularmente en aquellas personas que sufren alguna enfermedad crónica como el asma.

La asociación entre el tabaquismo parental y el inicio en el uso de tabaco por jóvenes, con asma y sin asma ha sido reportada previamente.^{25,26} En el estudio realizado por Sharma *et al.* se documentó que 19.3 % de los jóvenes fumadores tenía padres que fumaban.²⁵ Por otra parte, Hublet *et al.* documentaron que 32.2 % de los jóvenes con asma que fuman tienen padres fumadores.²¹ De acuerdo con el análisis en este

Cuadro 2. Factores asociados a tabaquismo en pacientes con asma durante el confinamiento en el hogar ante el brote de COVID-19 (n = 289)

| Factor | Sí/No | | Individuos con asma fumadores (n = 41) | | | |
|---|--------|------|--|-------|-------------------|-------|
| | (n) | % | RM* cruda | p | RM ajustada* | p |
| Hombres | 19/65 | 22.2 | 2.38 (1.21-4.67) | 0.010 | 2.72 (1.25-5.91) | 0.011 |
| Mujeres | 22/182 | 10.8 | | | | |
| Padres que fuman | 24/63 | 27.6 | 4.14 (2.09-8.21) | 0.001 | 7.23 (3.18-16.41) | 0.001 |
| Padres que no fuman | 17/185 | 8.4 | | | | |
| Considera que COVID-19 no existe | 4/7 | 36.4 | 3.72 (1.03-13.3) | 0.055 | 4.38 (0.97-19.72) | 0.054 |
| Considera que COVID-19 sí existe | 37/241 | 13.3 | | | | |
| No cumple aislamiento en casa ante COVID-19 | 11/30 | 26.8 | 2.66 (1.21-5.85) | 0.016 | 4.33 (1.65-11.34) | 0.003 |
| Sí cumple con aislamiento en casa ante COVID-19 | 30/218 | 12.1 | | | | |
| No se considera en riesgo de sufrir COVID-19 | 13/71 | 15.5 | 1.15 (0.56-2.36) | 0.520 | 0.78 (0.33-1.85) | 0.586 |
| Sí se considera en riesgo de sufrir COVID-19 | 28/177 | 13.7 | | | | |

*Los números en paréntesis representan los intervalos de confianza de 95 %.

estudio, los pacientes con asma que tienen padres fumadores presentan siete veces más probabilidades de fumar, comparados con quienes no tienen padres que fuman. Algunas propuestas han sido emitidas para explicar la relación entre el tabaquismo parental y el uso de tabaco por los jóvenes: percibir que la inhalación de humo de tabaco no causa daño o como permiso para que el adolescente fume.^{20,25} Es importante concientizar a los padres de familia para que dejen de fumar e influyan en sus hijos para que eliminen este hábito nocivo para la salud, particularmente durante este periodo de crisis de salud propiciado por la pandemia mundial ocasionada por SARS-CoV-2.

Actualmente, la estrategia que ha dado mejores resultados para limitar la diseminación de SARS-CoV-2 y disminuir el número de enfermos por COVID-19 ha sido cumplir con el aislamiento social, permaneciendo en el hogar, manteniendo un estilo de vida saludable y teniendo precaución ante la enfermedad.^{27,28,29} Los resultados en este estudio muestran que 36.4 % de los pacientes con asma que fuma consideraba que COVID-19 no existe, 26.8 % no cumplía con la permanencia en el hogar durante el plan de contingencia ante COVID-19 y 15.5 % consideraba no ser una persona en riesgo de adquirir la enfermedad.

Es posible que la actitud ante COVID-19 de los pacientes fumadores con asma que participaron en este estudio se debiera a que quienes fuman tienen mayor probabilidad de experimentar otras conductas de riesgo que dañan la salud.^{30,31} Es importante concientizar a la población, particularmente a los grupos más vulnerables, como aquellos portadores de alguna enfermedad crónica, de cumplir con las medidas establecidas en el plan de contingencia para prevenir COVID-19.

Limitaciones del estudio

En nuestro estudio se recolectó la información mediante un cuestionario autoadministrado aplicado a través de Internet y la plataforma de WhatsApp, por lo que los resultados no pueden ser aplicados a la población en general debido a que una proporción importante de los jóvenes no tiene acceso a esos recursos o a Facebook.

Al ser este estudio un diseño de tipo transversal, no puede establecerse una relación de causalidad.

Las prevalencias de asma y tabaquismo, así como del cumplimiento de las medidas de prevención establecidas en el plan de contingencia para contener la pandemia de COVID-19 fueron determinadas conforme las respuestas de los participantes.

El uso de regresión logística se realizó con base en que constituye una técnica que estima la relación entre una variable dependiente y varias independientes, particularmente dicotómicas, y no en el tipo de muestreo utilizado.

Conclusión

En este estudio se confirma que el tabaquismo en pacientes con asma es un problema importante de salud durante el confinamiento en casa ante la pandemia de COVID-19.

Es difícil entender las razones por las que los pacientes con asma fuman. Menos comprensible es entender el desarrollo del tabaquismo en pacientes con asma cuando los factores que lo propician se encuentran en el entorno familiar. Especialmente en un lugar y en un periodo en el que el número de enfermos y muertes debido a COVID-19 sigue siendo elevado.

El cumplimiento de las medidas establecidas en el plan de contingencia para COVID-19 ha sido la mejor estrategia para disminuir el número de enfermos y fallecimientos por esta enfermedad. Los resultados en este estudio muestran que durante el brote de COVID-19, los enfermos con asma fuman más comparados con quienes no padecen asma. Aunado

a lo anterior, la presencia de padres que fuman en el entorno familiar parece favorecer el desarrollo de tabaquismo en los jóvenes con asma. Más aún durante la aplicación del plan de contingencia ante COVID-19, los pacientes con asma que fuman no cumplieron con la permanencia en el hogar, creen que COVID-19 no existe y no se consideran personas en riesgo de adquirir la infección por el coronavirus SARS-CoV-2.

Es importante que las personas responsables de aplicar el plan de contingencia durante el brote de COVID-19 fortalezcan las estrategias para concientizar a los pacientes con asma para que dejen de fumar, permanezcan dentro del hogar y extremen las medidas para prevenir la infección por SARS-CoV-2.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo de todos los participantes en este estudio.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito

Referencias

- Campos-Fernandes SS, Ribeiro-de Andrade C, Pinheiro-Caminhas A, Moreira-Camargos PA, Cunha-Ibiapina C. Prevalence of self-reported smoking experimentation in adolescents with asthma or allergic rhinitis. *J Bras Pneumol*. 2016;42(2):84-87. DOI: 10.1590/S1806-37562015000000296
- WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard [Internet]. Suiza: World Health Organization; 2020. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
- Zheng J. SARS-CoV-2: an emerging coronavirus that causes a global threat. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1678-1685. DOI: 10.7150/ijbs.45053
- Guan W-j, Liang W-h, Zhao Y, Liang H-R, Chen Z-S, Li Y-M, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020
- Guo FR. Smoking links to the severity of Covid-19: an update of a meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(11):2304-2305. DOI: 10.1002/jmv.25967
- Halpin D, Faner R, Sibila O, Badia J, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):436-438. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30167-3
- Sunjaya AP, Allida SM, Di Tanna GL, Jenkins CR. Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2021;1-14. DOI: 1080/02770903.2021.1888116
- The tobacco atlas [Internet]. Health effects of tobacco. EE. UU.: American Cancer Society; 2020. Disponible en: <https://tobaccoatlas.org/>
- Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med*. 2020;9(3):841. DOI: 10.3390/jcm9030841
- Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan A, John KM, et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Dev Cell*. 2020;53(5):514-529. DOI: 1016/j.devcel.2020.05.012
- Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444-1448. DOI: 10.1126/science.abb2762
- Global Initiative for Asthma [Internet]. EE. UU.: Global strategy for asthma management and prevention, 2020. Disponible en: www.ginasthma.org
- Adeli M, El-Shareif T, Hendaus MA. Asthma exacerbation related to viral infections: An up to date summary. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(9):2753-2759. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_86_19
- Rosatom M, Russo L, Mazzocut S, Di Vincenzo A, Fioretto P, Vettor R. Current smoking is not associated with COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2001290. DOI: 10.1183/13993003.01290-2020.
- CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children-United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422-426. DOI: 10.15585/mmwr.mm6914e4

17. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019-COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Moral Wkly Rep.* 2020;69(15):458-464. DOI: 10.15585/mmwr.mm6915e3.
18. Vázquez-Nava F, Vázquez-Rodríguez EM, Vázquez-Rodríguez CF, Ortega-Betancourt NV, Castillo-Ruiz O, Rodríguez-Castillejos GC. Risk factors of non-adherence to guidelines for the prevention of COVID-19 among young adults with asthma in a region with a high risk of a COVID-19 outbreak. *J Asthma.* 2020;57:1-7. DOI: 10.1080/02770903.2020.1818774
19. Secretaría de Salud de Tamaulipas [Internet]. México: Situación geográfica del coronavirus; 2020. Disponible en: <http://coronavirus.tamaulipas.gob.mx/situacion-geografica-del-coronavirus/>
20. Mata-Fernández C, Fernández-Benítez M, Pérez-Miranda M, Guillén-Grima F. Validation of the Spanish version of the Phase III ISAAC questionnaire on asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2005;15(3):201-210.
21. Hublet A, de Bacquer D, Boyce W, Godeau E, Schmid H, Vereecken C. Smoking in young people with asthma. *J Public Health.* 2007;29(4):343-349. DOI: 10.1093/pubmed/fdm047
22. Vázquez-Nava F, Vázquez-Rodríguez EM, Vázquez-Rodríguez CF, Castillo-Ruiz O, Peinado-Herreros J. Epidemiological profile of smoking and nicotine addiction among asthmatic adolescents. *Public Health.* 2017;149:49-56. DOI: 10.1016/j.puhe.2017.04.012
23. Ozamiz-Etxebarria N, Dosil-Santamaría M, Picaza-Gorrochategui M, Idoiaga-Mondragón N. Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain. *Cad Saude Publica.* 2020;36(4):e00054020. DOI: 10.1590/0102-311X00054020
24. Wood JJ, Drahota A, Sze K, Van Dyke M, Decker K, Fujii C, et al. Brief report: effects of cognitive behavioral therapy on parent-reported autism symptoms in school-age children with high-functioning autism. *J Autism Dev Disord.* 2009;39(11):1608-1612. DOI: 10.1007/s10803-009-0791-7
25. Sharma V, Hiremath SS, Gupta VK, Puranik M. Perceptions and factors influencing tobacco use among 15 to 20 year old college students in Bangalore city. *Int J Contemp Med Res.* 2016;3(9):2676-2680. DOI: 10.4103 / 2319-5932.153560
26. Zbikowski SM, Klesges RC, Robinson LA, Alfano CM. Risk factors for smoking among adolescents with asthma. *J Adolesc Health.* 2002;30(4):279-287. DOI: 10.1016/S1054-139X(01)00394-9
27. Trapl ES, Yoder LD, Frank J L, Borawski EA, Sattar A. Individual, parental, and environmental correlates of cigar, cigarillo and little cigar use among middle school adolescents. *Nicotine Tob Res.* 2015;18(5):834e41. DOI: 10.1093/ntr/ntv201
28. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu R-H. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753-1766. DOI: 10.7150/ijbs.45134
29. Zhong B-L, Luo W, Li H-M, Zhang Q-Q, Liu X-G, Li W-T, et al. Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: a quick online cross-sectional survey. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1745-1752. DOI: 10.7150/ijbs.45221
30. Gimenes-Bonilha A, Ruffino-Netto A, Sicchieri M, Achcar JA, Rodrigues-Júnior AL, Baddini-Martínez J. Correlates of experimentation with smoking and current cigarette consumption among adolescents. *J Bras Pneumol.* 2014;40(6):634-642. DOI: 10.1590/S1806-37132014000600007
31. Ren M, Lotfipour S. Nicotine gateway effects on adolescent substance use. *West J Emerg Med.* 2019;20(5):696-709. DOI: 10.5811/westjem.2019.7.41661

ORCID

Eliza Mireya Vázquez, 0000-0003-4835-4919; Carlos Francisco Vázquez-Rodríguez, 0000-0002-3777-2130; Nancy Virginia Ortega-Betancourt, 0000-0002-6054-3029; Humberto Martínez-Montoya, 0000-0003-3228-0054; Octelina Castillo-Ruiz, 0000-0001-9566-3584; Francisco Vázquez-Nava, 0000-0002-0845-3501

Clinical profile of patients with chronic urticaria in a tertiary care hospital of the social security system in Costa Rica

Perfil clínico de los pacientes con urticaria crónica en un hospital de tercer nivel de atención del sistema de seguridad social de Costa Rica

Giovanni Sedó-Mejía,¹ Stephanie Lotz-Esquivel,² Olga Patricia Monge-Ortega,¹ Caridad Pino-García¹

Abstract

Objective: To describe the medical and laboratory profile of the patients who have been diagnosed with chronic urticaria in the outpatient clinic of a tertiary care hospital of the social security system in Costa Rica.

Methods: All patients over 13 years of age who had been diagnosed with chronic urticaria between January 1st, 2014, and December 31st, 2018 were included. Variables of medical and laboratory data were statistically analyzed, and the treatment of the patients between their first and last medical consultation was compared.

Results: This was about 160 patients who had been diagnosed with chronic urticaria; 129 of them were women, 45.7 % between the ages of 30–49 years; in 17.5 % of them (28 patients), inducible urticaria was associated; 54.8 % (46/84) had positive antithyroperoxidase antibodies; 16.9 % (27 patients) maintained a single dose of second-generation anti-H1 antihistamines in the last consultation; 16.3 % (26 patients) no longer required antihistamine treatment in the last consultation. Cyclosporine was used in 8.8 % (14 patients), and omalizumab was used in 2.5 % (four patients).

Conclusion: Since this is a real-life study in a geographic region with limited publications on this pathology, we trust that the provided information will contribute to the scientific community in order to improve the quality of life of patients with chronic urticaria through a timely diagnosis and an effective and efficient treatment.

Key words: Chronic spontaneous urticaria; Angioedema; Antihistamines; Cyclosporine; Omalizumab

Resumen

Objetivo: Describir el perfil clínico y de laboratorio de los pacientes diagnosticados con urticaria crónica en la consulta externa de alergología en un hospital de tercer nivel de atención del sistema de seguridad social de Costa Rica.

Métodos: Se incluyeron todos los pacientes mayores de 13 años diagnosticados con urticaria crónica entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018. Se analizaron estadísticamente variables de datos clínicos y de laboratorio y se comparó el tratamiento de los pacientes entre la primera y última consulta.

Resultados: Se trató de 160 pacientes con diagnóstico de urticaria crónica: 129 del sexo femenino, 45.7 % con edad entre 30 y 49 años, en 17.5 % (28 pacientes) se asoció urticaria inducible, 54.8 % (46/84) presentó anticuerpo antitiroperoxidasa positivo, 16.9 % (27 pacientes) se mantuvo en la última consulta con una dosis de antihistamínicos anti-H1 de segunda generación; 16.3 % (26 pacientes) ya no requería tratamiento antihistamínico en la última consulta. En 8.8 % de los casos (14 pacientes) se utilizó ciclosporina y en 2.5 % (cuatro pacientes), omalizumab.

Conclusión: Al tratarse de un estudio de vida real en una región geográfica con limitadas publicaciones sobre esta patología, confiamos que la información provista contribuya a la com

Palabras clave: Urticaria crónica espontánea; Angioedema; Antihistamínicos; Ciclosporina; Omalizumab

¹Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital San Juan de Dios, Unidad de Alergología, San José, Costa Rica

²Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital San Juan de Dios, Servicio de Medicina Interna, Consulta de Enfermedades Raras y Huérfanas, San José, Costa Rica

Correspondencia: Giovanni Sedó-Mejía.
gjosedo1@yahoo.com

Recibido: 01-03-2021
Aceptado: 14-06-2021
DOI: 10.29262/ram.v68i4.881



Introducción

La urticaria se define como la presencia de eritema y edema de la capa superficial de la piel o las mucosas.¹ Las lesiones individuales por lo general son muy pruriginosas y pueden variar en tamaño, desde pequeñas ronchas o habones hasta grandes placas; no pigmentan, no causan ardor y tienden a resolverse completamente entre las 12 y 48 horas.² Con base en el tiempo de evolución, la urticaria se puede clasificar en aguda o crónica, así como en espontánea o inducible de acuerdo con la causa. Esta enfermedad se puede presentar concomitantemente con angioedema, edema de aparición súbita que afecta el tejido celular subcutáneo, las capas profundas de la dermis y la mucosa.³

La urticaria crónica se define como la presencia de habones, diariamente o durante la mayor parte de los días, durante más de seis semanas. Se puede clasificar como espontánea o inducible aproximadamente en 40 y 60 % de los casos, respectivamente.^{1,4} En la urticaria crónica inducible (UCI), los síntomas son desencadenados por estímulos físicos como aumento de la temperatura corporal (colinérgica), frío, presión o roce de la piel (facticia o dermatografismo). La urticaria crónica idiopática o espontánea (UCE) se presenta en 0.5 a 1 % de los casos⁵ y puede ser altamente incapacitante.⁶

Para establecer el diagnóstico de urticaria crónica, lo más relevante es la historia clínica y el examen físico. Se debe considerar la historia familiar de urticaria o atopia, el tiempo de evolución, la frecuencia y variación diaria de los síntomas, la presentación durante los fines de semana, días festivos, vacaciones, viajes, etcétera; el tamaño y la forma de las lesiones, la asociación con síntomas subjetivos (prurito o ardor), la presentación concomitante con angioedema y los factores desencadenantes (ejercicio, factores físicos, consumo de antiinflamatorios no esteroideos [AINE], anticonceptivos orales y alimentos).¹ La escala UAS7 (Urticaria Activity Score) se utiliza para clasificar el impacto de la sintomatología en los pacientes y evaluar la gravedad y actividad de la urticaria crónica de forma objetiva; representa la herramienta más empleada en el mundo.⁷

Las guías internacionales EAACI/GA²LEN/EDF/WAO indican que los antihistamínicos anti-H1 de segunda generación (anti-H1sg) constituyen el tratamiento de primera línea de la UCE, con eficacia en 45 a 60 % de los casos.¹ Si los síntomas persisten por más de dos semanas a pesar del tratamiento, se puede aumentar la dosis estándar del anti-H1sg hasta un máximo de cuatro veces.¹ Para los casos refractarios se recomienda el uso de omalizumab (anti-IgE) por al menos seis meses; si el control es inadecuado o los síntomas intolerables, se aconseja emplear ciclosporina.¹

La literatura científica de caracterización de los pacientes con urticaria crónica es escasa y predominan los estudios retrospectivos mediante encuestas. Nuestro estudio de investigación tiene como objetivo describir el perfil clínico y de laboratorio de los pacientes diagnosticados con urticaria crónica en

la consulta externa de alergología en un hospital de tercer nivel de atención del sistema de seguridad social de Costa Rica.

Métodos

La Unidad de Alergología del Hospital San Juan de Dios, de tercer nivel de atención del sistema de seguridad social de Costa Rica, se constituyó oficialmente en 2019; sin embargo, desde 2010 se recolectó la información de los pacientes valorados en la consulta externa, mediante una base de datos prospectiva y sistematizada en la cual se registraron variables clínicas, epidemiológicas y de laboratorio relevantes, con el fin de analizar las patologías atendidas y optimizar los recursos destinados a esta consulta.

Como criterios de selección se incluyeron todos los pacientes mayores de 13 años diagnosticados con urticaria crónica entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018, con al menos dos registros en la consulta externa de la Unidad de Alergología. No se realizó ninguna exclusión basada en el sexo, etnia, clases especiales o participantes vulnerables.

Se realizó un estudio retrospectivo a partir de la base de datos de los pacientes registrados, incluyendo variables clínicas y epidemiológicas como edad, sexo, domicilio, tipo de urticaria, tiempo de evolución, comorbilidades asociadas y tiempo de seguimiento en la consulta externa de la Unidad de Alergología. Se registraron variables de laboratorio como recuento de los leucocitos totales, conteo de eosinófilos séricos, velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR), anticuerpos antinucleares, antitiroglobulina y antitiroperoxidasa, hormona estimulante de la tiroides (TSH), estudio coproparasitológico, pruebas de punción cutánea para alimentos y reportes de biopsia de piel. Se recolectó información referente al tratamiento utilizado en la primera y última consulta registradas (anti-H1sg: loratadina, cetirizina y fexofenadina; anti-H1 de primera generación [anti-H1 pg]: clorfenhidramina, hidroxizina, y difenhidramina), medicamentos inmunomoduladores (prednisona, metotrexate y ciclosporina) y anticuerpo monoclonal (omalizumab).

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia y de dispersión para las variables cuantitativas, así como distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas. La comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante análisis de varianza y prueba t para muestras independientes. Se utilizaron los programas Think Cell versión 10 y SPSS versión 23.

Este protocolo fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital San Juan de Dios (CEC-HSJD-18-2018) conforme estándares éticos, valores bioéticos, los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y la normativa nacional e internacional.

Resultados

Se analizaron los datos de 307 pacientes atendidos entre 2014 y 2018, de los cuales 160 se diagnosticaron con urticaria cró-

nica; 80.6 % fue del sexo femenino, para una relación de 4:1 respecto al masculino. La edad media de los pacientes fue de 41.2 ± 15.5 años, con un rango de 13 y 78 años; 45.6 % tenía edad entre 30 y 49 años y 13.1 %, ≥ 60 años. El tiempo medio de evolución de los síntomas antes de consultar a la Unidad de Alergología fue de 3.1 ± 5.4 años, 1.3 años en los hombres y 3.6 años en las mujeres ($p < 0.001$), con un tiempo medio de seguimiento en la consulta de 2.3 ± 1.6 años, sin diferencia estadística entre los sexos (Cuadro 1).

Además del diagnóstico de urticaria crónica espontánea en la totalidad de los casos, 17.5 % (28 pacientes) presentó urticaria inducible: inducible facticia ($n = 17$), colinérgica ($n = 8$), inducible por frío ($n = 2$) e inducible facticia + colinérgica ($n = 1$); 26.9 % (43 pacientes) presentó angioedema concomitante (Figura 1).

Entre las comorbilidades o enfermedades asociadas, las más frecuentes fueron la hipertensión arterial (16.3 % $n = 26$), rinitis alérgica (15 %, $n = 24$) e hipotiroidismo (11.3 %, $n = 18$), conforme se representa en la Figura 2.

En cuanto a los resultados de pruebas de laboratorio, la media de leucocitos fue de 7653 ± 2089 células/ μL , eosinófilos 224 ± 190 células/ μL , VES 12.4 ± 11.2 mL/hora y PCR 0.81 ± 0.79 mg/dL. Los niveles de complemento C3 y C4 estaban disminuidos en 1.3 % y 5 % de los casos, respectivamente. El 54.8 % ($n = 46/84$) presentó anticuerpos anti-tiroperoxidasa; 15.5 % ($n = 13/84$), antitiroglobulina; 11.4 % ($n = 12/105$), anticuerpos antinucleares; 2.3 % ($n = 2/87$), una prueba de punción cutánea positiva a alimentos y 26 % ($n = 26/100$), un estudio de heces positivo: 21 %, a *Blastocystis hominis*; 5 %, a *Endolimax nana*; 5 %, a *Entamoeba spp.*; y 4 %, a *Helicobacter pylori*.

Respecto al tratamiento en la primera consulta, 54.4 % recibió monoterapia con anti-H1sg, 6.9 % con anti-H1pg y 38.7 %, ambos antihistamínicos en combinación. Se utilizó montelukast en 23.8 % de los casos y prednisona oral en 3.8 %.

En la última consulta registrada, 61.9 % recibió monoterapia con anti-H1sg; 3.7 %, anti-H1pg; y 34.3 %, ambos antihistamínicos en combinación. En 25.6 % se utilizó montelukast y en 0.6 %, prednisona oral (Cuadro 2). Cabe resaltar que la dosis y selección del tratamiento para el manejo de la urticaria crónica se realizaron según el criterio del médico tratante.

Se evidenció que 21.3 % ($n = 34$) utilizaba una dosis menor de anti-H1sg en la última consulta respecto a la primera, 20.6 % ($n = 33$) requirió un aumento en la dosis y 58.1 % ($n = 93$) no necesitó cambios. Cabe destacar que en la última consulta, en 16.9 % ($n = 27$) se logró el control de la sintomatología mediante una dosis de anti-H1sg y 16.3 % ($n = 26$) ya no requería el antihistamínico, para una media de tiempo de evolución de 2.4 ± 1.52 años, sin diferencia significativa entre sexos ($p = 0.304$). Debido a la falta de datos en la escala UAS7 (solo ocho pacientes tenían registro en la primera y úl-

Cuadro 1. Características generales de la población en estudio (N = 160)

| | | |
|--|-----------------|------|
| Edad media en años (media \pm DE) | 41.2 \pm 15.5 | |
| Sexo femenino | 41.8 | |
| Sexo masculino | 38.7 | |
| Características generales | n | % |
| Sexo | | |
| Femenino | 129 | 80.6 |
| Masculino | 31 | 19.4 |
| Lugar de domicilio | | |
| San José (capital) | 150 | 93.8 |
| Otro | 10 | 6.2 |
| Tiempo de evolución hasta la primera consulta (años) | | |
| < 1 | 60 | 37.5 |
| 1-5 | 63 | 39.4 |
| 6-10 | 8 | 5 |
| > 10 | 10 | 6.2 |
| Sin datos | 19 | 11.9 |
| Tiempo de evolución entre la primera y la última consulta (años) | | |
| < 1 | 42 | 26.3 |
| 1-5 | 113 | 70.6 |
| ≥ 6 | 1 | 0.6 |
| Sin datos | 4 | 2.5 |
| Presencia de angioedema | | |
| Sí | 43 | 26.9 |
| No | 117 | 73.1 |

tima consulta del estudio), no fue posible valorar la severidad y el control de la enfermedad mediante este método.

Para el manejo de los casos graves o refractarios se utilizó metotrexate, ciclosporina u omalizumab. El metotrexate se utilizó en 2.5 % ($n = 4$), con una dosis media de 13.75 mg/semana, una media de tiempo de tratamiento de 7 ± 6.4 meses en 1.9 % ($n = 3$) y sin obtener respuesta en ninguno de los pacientes. En un paciente se inició este tratamiento en la última consulta, por lo que no se incluyó en el análisis anterior.

La ciclosporina se utilizó en 8.8 % ($n = 14$), con una dosis media de 197.9 mg/día, para una media de tiempo de tratamiento de 17.1 ± 18.5 meses. Se evidenció mejoría clínica en 1.3 % ($n = 2$), 4.4 % ($n = 7$) fue refractario y 2.5 % ($n = 4$) presentó intolerancia al tratamiento, que se tradujo en hipertensión arterial, temblor, hirsutismo y diarrea. Un pa-

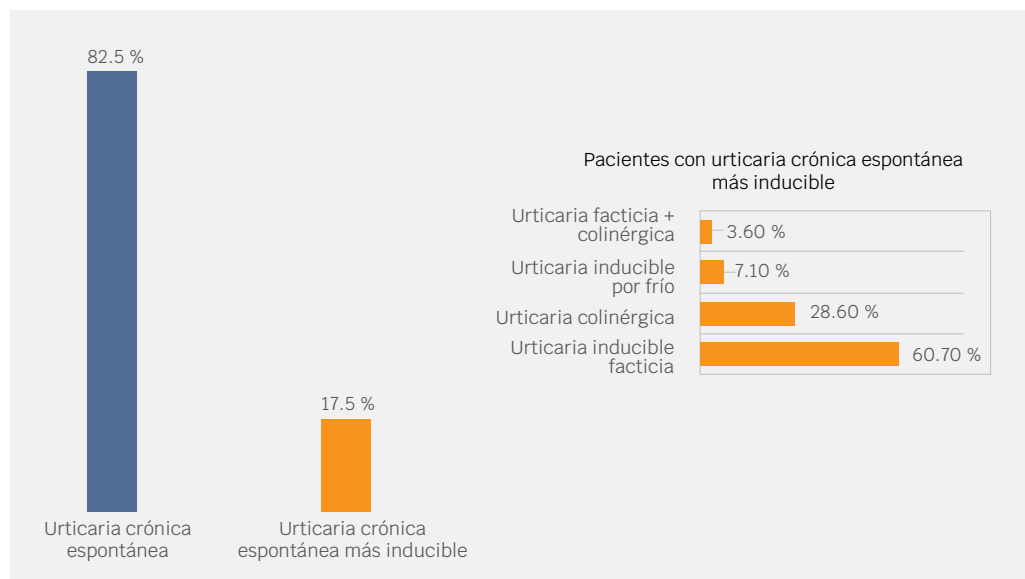


Figura 1. Tipos de urticaria crónica. Fuente: Consulta externa de la Unidad de Alergología del Hospital San Juan de Dios, 2014-2018.

ciente continuaba con este tratamiento en la última consulta registrada.

El omalizumab se utilizó en 2.5 % ($n = 4$), con una dosis media de 300 mg/mes, para una media de tiempo de tratamiento de 36.8 ± 15.5 meses; la totalidad continuaba con dicho tratamiento en la última consulta registrada.

De acuerdo con el análisis multivariado de las características clínicas y de laboratorio y la necesidad de uso de anti-histamínicos, no se documentó una relación estadísticamente significativa con el sexo ($p = 0.728$), la edad ($p = 0.54$),

otros tipos de urticarias inducibles ($p = 0.56$), hipotiroidismo ($p = 0.158$), eosinofilia ($p = 0.265$), VES ($p = 0.445$) o presencia de parásitos en heces ($p = 1.01$). El uso de más de una dosis de anti-H1sg ($p = 0.034$, $RM = 0.42$) o anti-H1pg ($p = 0.004$, $RM = 3.16$) en la primera consulta se asoció a incremento en la dosis de anti-H1sg en la última consulta.

Discusión

La edad promedio de los pacientes fue similar a la reportada en otras publicaciones,^{8,9} así como la mayor prevalencia de

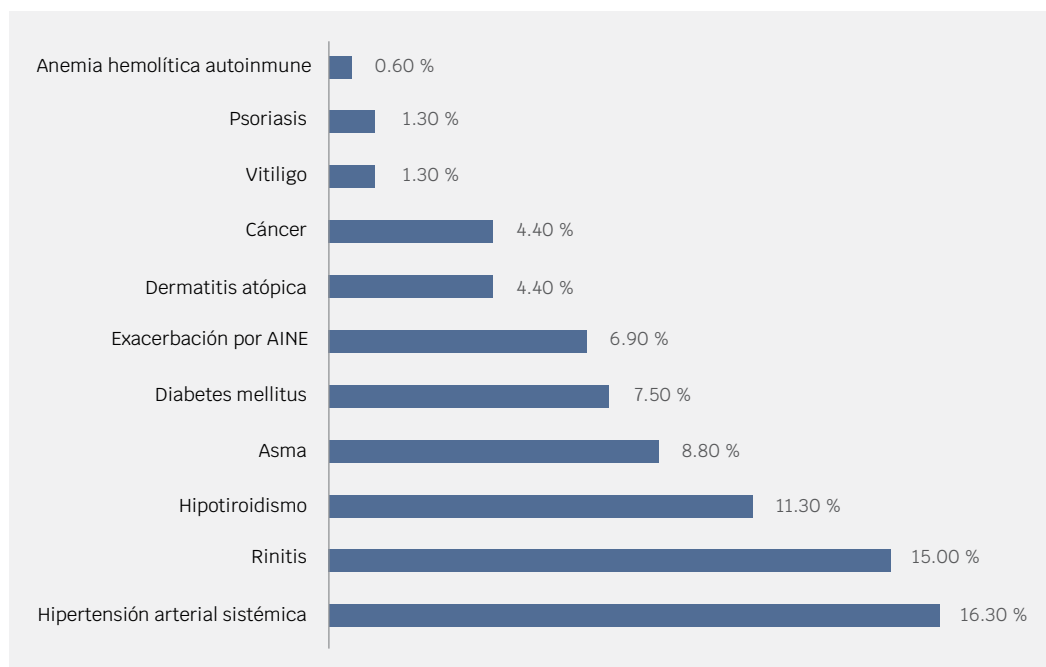


Figura 2. Comorbilidades en pacientes con urticaria crónica. Fuente: Consulta externa de la Unidad de Alergología del Hospital San Juan de Dios, 2014-2018.

Cuadro 2. Tratamiento prescrito para el control de la urticaria crónica (N = 160)

| Tratamiento | Primera consulta | | Última consulta | |
|---|------------------|------|-----------------|------|
| | n | % | n | % |
| Anti-H1 de segunda generación (anti-H1sg) | 87 | 54.4 | 99 | 61.9 |
| 1 dosis | 40 | 25 | 53 | 33.1 |
| > 1 dosis | 47 | 29.3 | 46 | 28.8 |
| Anti-H1 de primera generación (anti-H1pg) | 11 | 6.9 | 6 | 3.7 |
| Antihistamínicos en combinación | 62 | 38.7 | 55 | 34.3 |
| Montelukast | 38 | 23.8 | 41 | 25.6 |
| Prednisona | 6 | 3.8 | 1 | 0.6 |
| Sin tratamiento | 0 | 0 | 26 | 16.2 |

mujeres (61.1 a 81 %), común en los estudios de urticaria crónica espontánea, probablemente asociada a la mayor incidencia de patologías autoinmunes en este sexo.^{10,11}

El tiempo medio de evolución desde la presentación de los síntomas hasta la primera consulta fue de 3.1 años, lo cual podría traducir una deficiencia en la educación médica continua en el primer nivel de atención, situación que no solo se da a nivel nacional.^{8,12,13} Asimismo, puede evidenciar aspectos como la trayectoria que sigue un paciente desde la referencia hasta el diagnóstico y tratamiento, propios del sistema institucional, así como el tiempo de espera para la cita, la disponibilidad de espacio en la consulta especializada, el número de especialistas; o bien, los propios de la población, como la normalización de los síntomas, el lugar de residencia, entre otros. La búsqueda de atención médica más tempranamente por parte del sexo masculino pareciera ser un hallazgo cultural más que mediado por otros factores.

De los pacientes diagnosticados con urticaria crónica espontánea, 17.5 % presentó, además, urticaria inducible, principalmente facticia o dermatografismo, hallazgo similar a lo reportado en otras latitudes.^{14,15} De manera semejante, Maurer *et al.* en el estudio comparativo AWARE reportaron 27.8 % de urticaria inducible en Centroamérica y Suramérica y 21 % en Europa.¹⁶

La presentación concomitante de UCE con angioedema en 26.9 % de los casos resulta inferior a la reportada por Maurer *et al.* en Centroamérica, Suramérica (50.8 %) y Europa (46.1 %);¹⁶ y muy por debajo de lo reportado por Amin *et al.* en Estados Unidos (76.4 %).¹⁷ Únicamente Lee *et al.* obtuvieron en Taiwán un dato inferior (4.4 %).¹⁸ La baja prevalencia de angioedema en nuestro estudio podría corresponder a un subregistro; según evidenció el estudio ASSURE, existe una discrepancia del hallazgo de angioedema entre lo reportado por el médico tratante (41 %) y lo reportado por el paciente mediante cuestionarios individuales (65.8 %), con diferencia estadísticamente significativa.¹⁹

La prevalencia de comorbilidades asociadas como hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipotiroidismo, atopia (rinitis alérgica, asma o dermatitis atópica) y exacerbación mediada por AINE es similar a la registrada en otras regiones.^{8,17}

Según los resultados de laboratorio, el conteo de eosinófilos, VES, PCR y complemento C3 y C4 se encontraban dentro de rangos normales en la mayoría de los casos. En concordancia con las guías internacionales, dichos exámenes parecen ser innecesarios para el estudio de la urticaria crónica y no deben realizarse rutinariamente.²⁰

Existe una asociación entre la urticaria crónica espontánea y la presencia de anticuerpos antitiroideos, hecho que también fue apreciado en nuestro estudio en 54.8 % de los casos (46/84 pacientes). Se ha descrito que de 5 a 34 % de los pacientes con urticaria crónica tiene anticuerpos antitiroideos positivos y de 5 a 10 % presenta enfermedad tiroidea clínica o bioquímicamente.^{20,21} En el Registro Latinoamericano de Urticaria se documentó que en 9.2 % de los individuos se registraron anticuerpos antitiroideos, proporción inferior a la que identificamos en nuestra población.⁹

El estudio coproparasitológico fue positivo en 26 % de los casos (26/100 pacientes), porcentaje similar al encontrado en la población sana de nuestro hospital; *Blastocystis hominis* constituyó el parásito más frecuentemente aislado, seguido de *Entamoeba coli* y *Endolimax nana*.²² Gómez *et al.*, en el Registro Latinoamericano de Urticaria, describieron estudios positivos en 9 %.⁹ Mediante una revisión sistemática, Kolkhir *et al.* evidenciaron una prevalencia de 0 a 75.4 % de infecciones parasitarias en individuos con urticaria crónica y 10 % o más de infección en dos tercios de los estudios. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Blastocystis hominis* y *Giardia spp.*²³ El beneficio del tratamiento de la parasitosis intestinal respecto a la mejoría de la sintomatología en la urticaria crónica aún no está claro.^{24,25,26}

En cuanto a la prevalencia de *Helicobacter pylori*, Mo-gaddan *et al.* reportaron 36 % en pacientes con urticaria

crónica idiopática en comparación con 23 % en pacientes sanos,²⁷ prevalencia superior a la reportada en nuestra población de estudio (6 %). Desafortunadamente, no contamos con estudios en nuestro país de *Helicobacter pylori* en población sana o con urticaria crónica.

Aproximadamente 20 % de los pacientes manifestó padecer alergia alimentaria, pero solo en 1.4 a 2 % estaba confirmada.^{28,29} En Corea, Chung *et al.* evidenciaron 1.1 % de alergia alimentaria confirmada en los pacientes con urticaria crónica;²⁹ en nuestro estudio, 2.3 % (2/87 pacientes) fue positivo a prueba de punción cutánea con exposición a alimentos, sin correlación clínica. No se ha podido establecer una relación directa entre UCE y alergia alimentaria, por lo que las pruebas de punción cutánea o las pruebas séricas de IgE específica no deberían realizarse rutinariamente.²⁹

Los anti-H1sg fueron el tratamiento más utilizado, tanto en monoterapia como en combinación con anti-H1pg o inhibidor de leucotrienos. En 16.9 % de los pacientes se logró el control de los síntomas con una dosis de anti-H1sg, proporción similar a la reportada por Marín Cabañas *et al.* (18 %)³⁰ y Gómez *et al.* (15 %)⁹ e inferior a la informada por Curto Barredo *et al.* (31.8 %).¹⁵ El uso de anti-H1pg y más de una dosis de anti-H1sg en la primera consulta se asociaron con aumento en la dosis requerida de anti-H1sg en la última consulta, hallazgos similares a los reportados por otros autores.^{15,20,31,32}

En la última consulta registrada, 16.3 % de los pacientes ya no requería tratamiento antihistamínico para el control de la sintomatología, proporción inferior a la reportada por Curto-Barredo *et al.* a un año de seguimiento (36 %), a los dos años (67 %) y a los cinco años (91.6 %). Amin y Marín Cabañas señalan hallazgos similares,^{17,30} sin embargo, se requiere una muestra de mayor tamaño para confirmar o descartar este dato.

El 10.6 % de los pacientes requirió medicamentos inmunomoduladores: la ciclosporina fue el más utilizado (8.8 %), con una mejoría clínica en 14.2 % (dos pacientes). Las guías internacionales de urticaria de 2014 recomendaban este medicamento como fármaco de tercera línea,³¹ sin embargo, en 2017 pasó a ser de última línea.¹ Kulthanan *et al.* utilizaron dosis muy bajas de ciclosporina (< 2 mg/kg/día), bajas (2 a 4 mg/kg/día) y moderadas (4 a 5 mg/kg/día), con las que obtuvieron respuesta en 54, 66 y 73 %, respectivamente, superiores a la que registramos. Los pacientes que utilizaron metotrexate no obtuvieron respuesta al tratamiento, resultado concordante con lo reportado en la literatura, lo que sugiere que este medicamento no se debe prescribir para el manejo de la UCE.^{20,31,32,33,34}

En nuestra población, omalizumab se utilizó como tratamiento de última línea de acuerdo con las guías internacionales de 2014, registrándose una mejoría en 100 % de los casos. Marín Cabañas *et al.* utilizaron dicho tratamiento en 16 % de los pacientes, obteniendo una mejoría de 100 %:

en 75 % de los casos como medicamento de tercera línea tras la falla terapéutica con ciclosporina oral y en 25 % de los casos como medicamento de cuarta línea.³⁰ La evidencia en cuanto a la seguridad y eficacia del omalizumab es amplia,^{35,36,37} pero su uso es limitado. En el estudio comparativo AWARE, a pesar de que 76 % de los pacientes en Europa y 83 % en América requerían omalizumab, se utilizó únicamente en 21 y 11.4 % respectivamente, lo que traduce una subutilización de este tratamiento, principalmente por su elevado costo.¹⁶ En el sistema de seguridad social de nuestro país, el uso de omalizumab está restringido a pacientes con resistencia documentada a ciclosporina oral que muestren deterioro en la calidad de vida (índice de calidad de vida [DLQI] y UAS7 > 16).

Conclusiones

La urticaria crónica espontánea influye en la calidad de vida de los pacientes, conlleva a un aumento en el consumo de los recursos de salud y es causa importante de ausentismo y bajo rendimiento laboral y escolar.^{2,6} El tratamiento de la urticaria tiene como objetivo principal el control de los síntomas y la mejoría en la calidad de vida; sin embargo, la UCE es autolimitada y hasta el momento no existen estudios que demuestren que un medicamento sea capaz de incidir en la evolución natural de la enfermedad.^{1,38}

El análisis de nuestros datos, al igual que el de la literatura, apoya al concepto de que el diagnóstico de UCE es clínico, por lo que no se deberían realizar rutinariamente estudios de laboratorio ni pruebas de alergia, debido a que no tienen impacto en la evolución o el tratamiento. En cuanto al tratamiento de los pacientes con UCE, parece ser importante valorar el inicio de ciclosporina u omalizumab más tempranamente.

Posterior al análisis de este estudio y con base en las guías más recientes para esta patología, se estandarizó el diagnóstico y se optimizó el manejo y el tratamiento de la UCE según los recursos y capacidades disponibles en un hospital de tercer nivel de atención de seguridad social. Como resultado, actualmente empleamos rutinariamente escalas objetivas como el UAS7, Urticaria Control Test y el Cuestionario de Calidad de Vida en Urticaria (CU-Q2oL).

Al ser este un estudio de vida real en una región geográfica con limitadas publicaciones sobre esta patología, confiamos que la información provista pueda contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes con urticaria crónica mediante el diagnóstico oportuno y el tratamiento eficaz y efectivo.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de los doctores José Antonio Castro Cordero, Daniel Araya Esquivel y Ann Echeverri McCandless.

Referencias

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul-Laiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-1414. DOI: 10.1111/all.13397
- O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34:89-104. DOI: 10.1016/j.iac.2013.09.011
- Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):59. DOI: 10.1186/s13223-018-0288-z
- Greaves MW. Pathology and classification of urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):1-9. DOI: 10.1016/j.iac.2013.07.009
- Le Fourn E, Giraudeau B, Chosidow O, Marie-Sylvie D, Lorette G. Study design and quality of reporting of randomized controlled trials of chronic idiopathic or autoimmune urticaria: review. *PLoS One*. 2013;8(8):e701717. DOI: 10.1371/journal.pone.0070717
- Itakura A, Tani Y, Kaneko, Hide M. Impact of chronic urticaria on quality of life and work in Japan: Results of a real-world study. *J Dermatol*. 2018;45(8):963-970. DOI: 10.1111/1346-8138.14502
- Jariwala SP, Moday H, de Asis ML, Fodeman J, Hudes G, de Vos G, et al. The Urticaria Severity Score: a sensitive questionnaire/index for monitoring response to therapy in patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;102(6):475-482. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60120-2
- Coelho-Dias GA, Cunha-Coelho F, Filippo P, Lacerda-Pedrazzi D, Nogueira-Arraes AC, Perelló MI, et al. Clinical experience of a chronic urticaria university referral center. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020;52(3):112-120. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.103
- Gómez RM, Jares E, Borges MS, Baiardini I, Walter-Canonica G, Passalacqua G, et al. Latin American chronic urticaria registry (CUR) contribution to the understanding and knowledge of the disease in the region. *World Allergy Organ J*. 2019;12(6):100042. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100042
- Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol*. 2008;173(3): 600-609. DOI: 10.2353/ajpath.2008.071008
- Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626-638. DOI: 10.1038/nri.2016.90
- Costa C, Rosmaninho I, Guilherme A, Ferreira J, Antunes J, Pina A, et al. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Portugal: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study. *Acta Med Port*. 2019;32(2):133-140. DOI: 10.20344/amp.9496
- Hoskin B, Ortiz B, Paknis B, Kavati A. Exploring the real-world profile of refractory and non-refractory chronic idiopathic urticaria in the USA: clinical burden and healthcare resource use. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(8):1387-1395. DOI: 10.1080/03007995.2019.1586222
- Cherrez-Ojeda I, Maurer M, Bernstein JA, Vanegas E, Felix M, Ramon GD, et al. Learnings from real-life experience of using omalizumab for chronic urticaria in Latin America. *World Allergy Organ J*. 2019;12(2):168-172. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.025
- Curto-Barredo L, Riba-Archilla L, Roura-Vives G, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):641-647. DOI: 10.2340/00015555-2941
- Maurer M, Houghton K, Costa C, Dabove F, Ensina LF, Giménez-Arnau A, et al. Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central/South America: results of the multi-center real world AWARE study. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):32. DOI: 10.1186/s40413-018-0216-1
- Amin P, Levin L, Holmes SJ, Picard J, Bernstein JA. Investigation of patient-specific characteristics associated with treatment outcomes for chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):400-4007. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.12.007
- Lee H-C, Hong J-B, Chu C-Y. Chronic idiopathic urticaria in Taiwan: a clinical study of demographics, aggravating factors, laboratory findings, serum autoreactivity and treatment response. *J Formos Med Assoc*. 2011;110(3):175-182. DOI: 10.1016/S0929-6646(11)60028-4
- Sussman G, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude-Elberink HO, Giménez-Arnau A, et al. Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: analyses from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2018;73(8):1724-1734. DOI: 10.1111/all.13430
- Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: a systematic review. *Allergy*. 2017;72(10):1440-1460. DOI: 10.1111/all.13182
- Chanprapaph K, Iamsung W, Wattanakrai P, Vachiramon V. Thyroid autoimmunity and autoimmunity in chronic spontaneous urticaria linked to disease severity, therapeutic response, and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9856843. DOI: 10.1155/2018/9856843
- Pardo V, Hernández F. Prevalencia de parásitos intestinales en una población atendida en la Clínica de Hatillo del Ministerio de Salud, 1995-1996. *Rev Costarric Cienc Med*. 1997;18(2):45-50. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29481997000200005
- Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites - a systematic review. *Allergy*. 2016;71(3):308-322. DOI: 10.1111/all.12818
- Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter*. 2007;12(5):567-571. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00522.x
- Rasooly MM, Moya NA, Kirshenbaum AS. *Helicobacter pylori*: a significant and treatable cause of chronic urticaria and angioedema. *Nurse Pract*. 2015;40(10):1-6. DOI: 10.1097/01.NPR.0000471366.32982.f2
- Hagaga MM, Faraga A, Elhelbaw NG, El-Gendy EGD. A study on chronic idiopathic urticaria and *Helicobacter pylori* infection. *Menoufia Med J*. 2019;32(1):226-230. DOI: 10.4103/mmj.mmj_247_17
- Mogaddam MR, Yazdanbod A, Ardabili NS, Maleki N, Isazadeh S. Relationship between *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria: effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015;32(1):15-20. DOI: 10.5114/pdia.2015.48729

28. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638-646. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.05.026
29. Chung BY, Cho YS, Kim HO, Park CW. Food allergy in Korean patients with chronic urticaria. *Ann Dermatol.* 2016; 28(5):562-568. DOI: 10.5021/ad.2016.28.5.562
30. Marín-Cabañas I, Berbegal-de Gracia L, de León-Marrero F, Hispán P, Silvestre JF. Management of chronic spontaneous urticaria in routine clinical practice following the EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guidelines. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(4):346-353. DOI: 10.1016/j.ad.2016.12.012
31. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(7):868-87.
32. Staevska M, Gugutkova M, Lazarova C, et al. Night-time sedating H1-antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014; 171(1):148-54.
33. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):586-599. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.07.017
34. Vena GA, Maurer M, Cassano N, Zuberbier T. Alternative treatments for chronic spontaneous urticaria beyond the guideline algorithm. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(4):278-285. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000372
35. Salman A, Demir G, Bekiroglu N. The impact of omalizumab on quality of life and its predictors in patients with chronic spontaneous urticaria: real-life data. *Dermatol Ther.* 2019;32(4):e12975. DOI: 10.1111/dth.12975
36. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA, Antonova EN, Balp M-M, Zazali J, et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(10):1715-1721. DOI: 10.1111/jdv.14384
37. Zhao Z-T, Ji C-M, Yu W-J, Meng L, Hawro T, Wei J-F, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1742-1750.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1342
38. Min TK, Saini SS. Emerging therapies in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(4):470-481. DOI: 10.4168/aair.2019.11.4.470

ORCID

Giovanni Sedó-Mejía, 0000-0002-1535-3605; Stephanie Lotz-Esquivel, 0000-0003-1524-7228; Olga Patricia Monge-Ortega, 0000-0002-6195-417X; Caridad Pino-García, 0000-0001-9695-5642

Food allergy and its association with self-reported atopic dermatitis in young adults in Lima, Peru

Alergia alimentaria y su asociación con dermatitis atópica autorreportada en adultos jóvenes en Lima, Perú

María José Rojas-Puell,¹ Fernando M. Runzer-Colmenares,² Danna Salazar-Gastelú,¹ Flor Santa Cruz-De Lama,¹ Alejandra Medina-Hernández³

Abstract

Objective: To specify the association between atopic dermatitis and food allergies in students of Human Medicine in a private university in Lima-Peru.

Methods: An observational, analytical, cross-sectional study that included 355 students of human medicine between the ages of 18 and 25 years, of a private university in Lima-Peru, through a virtual survey. The data were analyzed using Fisher's technique, Student's T test, and Poisson regression.

Results: In a model that was adjusted by age and sex, having atopic dermatitis was associated with 5.53 times the probability of having food allergies (95 % confidence interval, 3.12-9.79).

Conclusion: There was an association between the precedent of atopic dermatitis and reported food allergies in 28.95 % of the students of human medicine of a private university in Lima-Peru.

Key words: Allergy; Immunology; Food hypersensitivity; Atopic dermatitis; Hypersensitivity

Resumen

Objetivo: Precisar la asociación entre dermatitis atópica y alergia alimentaria en estudiantes de Medicina Humana de una universidad privada de Lima, Perú.

Métodos: Estudio observacional, analítico, transversal, en el cual se incluyeron 355 estudiantes de medicina humana con edad entre 18 y 25 años, de una universidad privada de Lima, Perú, a través de una encuesta virtual. Los datos fueron analizados con la técnica de Fisher, t de Student y análisis de regresión de Poisson.

Resultados: En un modelo ajustado por edad y sexo, tener dermatitis atópica se asoció a 5.53 veces la probabilidad de tener alergia alimentaria (intervalo de confianza de 95 %, 3.12-9.79).

Conclusión: Existió asociación entre el antecedente de dermatitis atópica y haber reportado alergia alimentaria en 28.95 % de los estudiantes de medicina humana de una universidad privada de Lima, Perú.

Palabras clave: Alergia; Inmunología; Hipersensibilidad a los alimentos; Dermatitis atópica; Hipersensibilidad

¹Universidad Científica del Sur, Facultad de Ciencias de la Salud, Lima, Perú

²Universidad Científica del Sur, Facultad de Ciencias de la Salud, Lima, CHANGE Research Working Group, Lima, Perú

³Universidad Autónoma de Querétaro, Facultad de Medicina, Querétaro, México

Correspondencia:

María José Rojas-Puell. mariarojaspuell@gmail.com

Recibido: 18-12-2020

Aceptado: 31-07-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i4.851

Introducción

El término alergia alimentaria (AA) se refiere a una reacción inmunológica exagerada tras el consumo de un alimento que da como resultado el desarrollo de síntomas al exponerse a ese alimento. La AA resulta de una compleja interacción de un gran número de factores ambientales y genéticos. Esta reactividad clínica se evalúa mediante la historia y la exposición.¹ Los factores de riesgo que predisponen a presentar AA son hábitos alimenticios, ambiente intrauterino, estilo de vida,² antecedentes familiares (por ejemplos, de alergia alimentaria, asma, eccema, urticaria), presentar otras enfermedades alérgicas (rinitis alérgica o eccema), la edad de aparición (existe mayor frecuencia en niños), las exposiciones ocupacionales,¹ etcétera. La sensibilización está presente en la mayoría de los pacientes con síndrome de alergia oral.¹ Las variedades clínicas de la AA son presentar choque anafiláctico, eccema, proctocolitis alérgica (menores de 12 meses), enterocolitis, entre otros.³ La prevalencia estimada de la AA va de 5 % a más de 50 %.⁴ Un estudio de 2008 que incluyó la prevalencia autorreportada de alergia al maní y nueces de árbol en Estados Unidos encontró que 1.8 % de los jóvenes de 18 a 20 años se vio afectado.⁵

La AA o hipersensibilidad alérgica a alimentos incluye los cuadros clínicos con un mecanismo inmunológico comprobado, tanto las reacciones mediadas por IgE como las producidas por otro mecanismo inmunológico (reacciones no mediadas por IgE).¹ Al respecto, en las AA mediadas por IgE se encuentran anticuerpos específicos y la reacción tiende a ser inmediata, existiendo una relación directa entre la exposición al alérgeno y la aparición de síntomas. Por otro lado, en la AA no mediada por IgE no se comprueba la existencia de IgE frente al antígeno, la inflamación puede ser mediada por inmunidad celular específica, inmunocomplejos o por otras inmunoglobulinas distintas de la IgE; se trata de reacciones retardadas. Adicionalmente, existen formas mixtas mediadas por anticuerpos IgE e inmunidad celular.² Las personas con enfermedades atópicas tienen mayor prevalencia de AA, además de que existen condiciones asociadas a AA como rinitis alérgica y asma; sin embargo, la de mayor prevalencia es la dermatitis atópica, incluso, algunos estudios muestran que hasta 35 % de la dermatitis atópica se asocian a AA.²

La dermatitis atópica (DA) es una patología crónica inflamatoria caracterizada por la afección a nivel cutáneo,⁶ cuyo síntoma principal es el prurito que se acompaña de lesiones cutáneas tales como liquenificación y eccema.⁷ La trayectoria crónica o sus exacerbaciones están asociadas frecuentemente a antecedentes personales o familiares de atopía,⁷ relación más significativa si la madre es quien presenta manifestaciones graves de atopía.⁸ Entre sus complicaciones están las infecciones bacterianas por estafilococo, eccema herpético, *Molluscum contagiosum*, infecciones por dermatofitos⁸ y queratoconjuntivitis atópica, una de las complicaciones más severas.⁹ Asimismo, se ha reportado que la

prevalencia de esta se ha incrementado a través de los años, según una revisión sistemática que se realizó con estudios publicados entre 1990 y 2010;¹⁰ además, en Latinoamérica, el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) reportó en 2010 una prevalencia de 12.8 % en adolescentes de Lima, Perú.¹¹

La DA se presenta con mayor frecuencia durante la infancia, pero también se reporta, aunque con menor frecuencia, durante la etapa adulta. Es muy importante la asociación de antecedentes personales o familiares como asma, rinitis alérgica o eccema. La causa exacta no es clara, pero existen factores etiológicos múltiples, factores genéticos y antecedentes familiares de atopía. Los factores ambientales exacerbaban la enfermedad, entre ellas estrés, alérgenos (alimentos, polvo, clima, microorganismo, etcétera). Esta enfermedad tiene una reacción inmunológica bifásica, con una fase aguda mediada por TH-2 y producción de IL-4 e IL-13, involucradas en la activación de los eosinófilos, mastocitos, linfocitos B y células plasmáticas que generan IgE; así como con una fase crónica mediada por TH-1.

La DA y la AA traen consigo diferentes factores que impactan la calidad de vida de quien las padece y de sus familiares, generan gastos elevados tanto en los familiares como en el Estado,¹² y provocan preocupación en el primer nivel de atención, ya que la prevalencia está aumentando. Por ello, son enfermedades que deben estar bajo vigilancia, de modo que el personal de salud debe estar actualizado en los conocimientos necesarios para actuar adecuadamente y anticipada para evitar complicaciones o consecuencias irreparables en la salud de las personas que las padecen. El objetivo del presente estudio fue determinar la asociación entre DA y AA en adultos jóvenes de una universidad privada de Lima, Perú, con la finalidad de brindar evidencia entre la asociación de ambas, la importancia del impacto que tienen en la salud pública y en el primer nivel de atención en salud, ya que este último es la primera opción a la recurren quienes las padecen.

Métodos

Estudio observacional, analítico, transversal, en el cual se incluyeron 355 estudiantes de medicina humana entre 18 y 25 años de edad, adscritos a una universidad privada de Lima, Perú. Los participantes fueron de sexo femenino y masculino, quienes mediante un muestreo de tipo bola de nieve fueron invitados al estudio a través de mensajería electrónica. Se calculó el tamaño muestral con una fórmula de prevalencia, para lo cual se empleó el programa OpenEpi versión 3.0. En la universidad de los estudiantes, la carrera de medicina humana dura siete años. Para el muestreo se tomó en consideración las diferentes proporciones de alumnos matriculados por cada año, para equilibrar la proporción de participantes.

Los criterios de inclusión fueron ser estudiante de medicina de la Universidad Científica del Sur y tener 18 años o más. Se excluyeron los estudiantes que consumieran me-

dicamentos que causan depresión inmunitaria (corticoides, productos inmunológicos, anticuerpos monoclonales, entre otros), enfermedades reumatológicas, cáncer, ya sea como antecedente o como enfermedad activa, consumo/inicio reciente (30 días) de medicamentos, presencia de enfermedades autoinmunes y presencia de enfermedades neoproliferativas. Por estos criterios se excluyeron 194 participantes. Los procedimientos para invitar a los participantes se llevaron a cabo a través de redes sociales, mensajería electrónica y, de forma activa, ingresando a las aulas entre septiembre de 2019 y marzo de 2020.

El instrumento se envió con el software Google Forms para la recolección de datos y medición de las variables del estudio. Contó con 108 preguntas que se estructuraron en las siguientes secciones: consentimiento informado, criterios de exclusión, datos generales, evaluación de otras alergias, antecedentes familiares y personales de atopía, antecedentes clínicos, síntomas de alergia general, síntomas de alergia alimentaria, anafilaxia, tratamiento antialérgico, reacción alérgica a medicamentos específicos y su estado, sección específica de frutas y mariscos que pueden provocar una reacción alérgica, puesto a que hay variedades de alimentos oriundos de Perú con la capacidad de desencadenar AA.

Las variables del presente estudio fueron las siguientes:¹³

- AA, la cual fue descrita mediante dos preguntas: ¿presenta usted antecedentes de alergia alimentaria? y ¿algún médico o personal de la salud le ha diagnosticado de alergia alimentaria?
- DA, descrita mediante la pregunta ¿presenta usted antecedentes de dermatitis atópica?

Otras variables discutidas fueron las sociodemográficas como edad, sexo, distrito de residencia (Lima capital y provincias), ocupación (estudiar y estudiar-trabajar), características de exposición tópica a alérgenos, frecuencia de lavar platos (días/semana) y presentación del jabón lavavajilla en barra, polvo o líquido; frecuencia de barrer o aspirar (días/semana), frecuencia de lavar ropa (días/semana) y del contacto con detergente en polvo, líquido, barra y pastillas de lavadora; antecedentes familiares de atopía reportados como asma, rinitis, conjuntivitis, eccemas, alergias alimentarias y alergia a himenópteros; antecedentes personales de atopía como asma, rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, sinusitis, poliposis nasal, síndrome de apnea obstructiva del sueño, urticaria, angioedema, alergia alimentaria, alergia a himenópteros y número de síntomas de anafilaxia reportados; síntomas generales de alergia como congestión nasal, rinorrea hialina, estornudos en salva, prurito nasal, eritema conjuntival, prurito ocular, edema palpebral, epifora, inyección conjuntival, sensación de cuerpo extraño en el ojo, prurito ótico, acúfenos, tinnitus, vértigo, hipoacusia, aumento de presión y plenitud en el canal auditivo, otalgia, odinofagia, prurito faríngeo,

ahogamiento, descarga posterior, tos, respiración ruidosa, sibilancias, disnea, estridor, roncus, secreción en los pulmones, taquicardia, diaforesis, cianosis, pérdida de conciencia; síntomas de AA como rechazo o asco a los alimentos, prurito de labios y paladar, hinchazón de labios o lengua, edema de glotis, náuseas, vómitos, pirosis, distensión y molestia abdominal, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, evacuaciones sanguinolentas, urticaria, angioedema, parestesias, prurito y eccema; presentación de anafilaxia como síntomas cutáneos, digestivos, cardiovasculares, respiratorios y neurológicos; número de tratamientos requeridos por AA como dieta de exclusión, teofilina, broncodilatadores, antihistamínicos, estabilizadores del mastocito, corticosteroides, leucotrienos, inmunoterapia, medicina alternativa o complementaria.¹

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa Stata versión 15.0 para Windows. Para el análisis descriptivo se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y para las variables numéricas se utilizaron medias y desviaciones estándar por ser de distribución normal. Para el análisis bivariado se utilizó la técnica de Fisher para el análisis de las variables categóricas y para las numéricas, *t* de Student. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Finalmente, se realizó un análisis de regresión de Poisson para calcular razones de prevalencia con sus respectivos intervalos de confianza de 95 % para determinar la asociación entre las dos variables principales y determinar otros factores asociados.

Aspectos éticos

El presente estudio respetó la privacidad de los datos brindados por los participantes, quienes ingresaron al estudio voluntariamente y aceptaron los términos del consentimiento informado virtual que se encontraba al inicio del cuestionario. Antes de iniciar el proyecto fue sometido a evaluación por el Comité Institucional de Ética e Investigación de la Universidad Científica del Sur, el cual fue aprobado con el código 032-2019-PRO99.

Resultados

En este estudio fueron incluidos 355 estudiantes de medicina, de los cuales 264 fueron mujeres y 91 hombres, la media de edad fue de 20.6 ± 2.97 años y el rango de edad, de 18 a 33 años. En relación con el número de antecedentes familiares de atopía, se presentaron 0.73 ± 1.37 en promedio. En cuanto al número de antecedentes personales de atopía, la media fue de 1.93 ± 2.07 . Respecto al distrito de residencia, 302 estudiantes reportaron vivir en Lima.

Según la ocupación, 341 solo estudiaban (96.06 %). Respecto a la frecuencia de lavar platos (días/semana), el promedio fue de 1.37 ± 2.3 días. Con respecto a la frecuencia de barrer/aspirar, el promedio fue de 0.91 ± 1.67 días y res-

pecto a la frecuencia de lavar ropa, el promedio en días fue de 0.64 ± 1.24

Por otro lado, el número de síntomas generales de alergia que se presentaron fue de 9.92 ± 6.84 por persona y el número de síntomas específicos de AA fue de 5.34 ± 2.93 por persona. Además, 23 estudiantes de medicina humana presentaron DA (39.74 %) y 38, AA (10.7 %). Los resultados se describen en los Cuadros 1 y 2.

Adicionalmente, se hizo un análisis bivariado para determinar factores asociados con AA (Cuadro 2). Existió una asociación entre el antecedente de DA y haber reportado AA: 28.95 % de los participantes con episodios de AA tuvo antecedentes de dermatitis atópica con diferencias estadísticamente significativas. Además, respecto a las variables de lavar platos, barrer o aspirar y lavar ropa, la frecuencia de días/semana fue significativamente mayor en los participantes que reportaron AA. Por otro lado, tanto el número de antecedentes familiares de atopia, antecedentes personales de atopia, síntomas de alergia en general y número de síntomas de AA fueron significativamente mayores en promedio en los participantes que reportaron AA.

En el Cuadro 3 podemos apreciar un análisis bivariado para determinar factores asociados con DA. Encontramos que el número de antecedentes familiares de atopia, el número de antecedentes personales de atopia, el número de síntomas de alergia general, el número de síntomas de AA y de anafilaxia fueron en promedio mayores en los participantes con antecedentes de DA, con resultados estadísticamente significativos, con excepción de la variable síntomas de anafilaxia.

También se encontraron resultados estadísticamente significativos respecto a la frecuencia de lavar platos, el tipo de producto lavavajilla y la frecuencia de barrer/aspirar, lavar ropa y el uso de detergente.

Finalmente, con el análisis de regresión de Poisson se determinó la asociación entre DA y AA (Cuadro 4), la cual se cuantificó con una razón de prevalencia de 5.88 y un intervalo de confianza de 95 %, que osciló de 3.36 a 10.30 en el modelo crudo. En el modelo ajustado encontramos que la DA se asoció a 5.53 veces la probabilidad de tener AA (intervalo de confianza de 95 % de 3.12-9.79), en un modelo ajustado tanto por edad como por sexo.

Discusión

En el presente estudio se planteó como objetivo determinar la asociación entre DA y AA. Con el análisis de regresión de Poisson ajustado por edad y sexo encontramos que el antecedente de DA se asoció a una probabilidad cinco veces mayor de tener AA. Estos resultados tienen apoyo de base teórica, ya que Vogel *et al.* postulan que la severidad de la reacción de AA se debe a múltiples factores.¹⁴ Según Bock *et al.*, la existencia de DA facilita la absorción rápida de alérgenos y constituye un factor importante para el desarrollo de AA.¹⁵

Además, nuestros resultados confirman la premisa del informe de Boyce *et al.*, donde se menciona que la DA y la AA tienen una coexistencia alta,¹⁶ que, de acuerdo con Skolnick y Stripak *et al.* varía desde 35 a 75 %.^{17,18}

Por otra parte, existen factores relacionados con la AA (Cuadro 2), tales como frecuencia de lavar platos, lavar ropa y barrer/aspirar. Como afirman Sampson *et al.*, existen factores que dañan la barrera epitelial (alcohol, toxinas, ingredientes desconocidos, detergentes). También se sugiere que la sensibilización a los alérgenos alimentarios puede ocurrir a través de otros sitios, como las vías respiratorias o la piel, en contraste con el intestino, donde la tolerancia oral suele ser la respuesta predeterminada.¹⁹ Además, se encontraron factores de riesgo relacionados con AA, como antecedentes médicos personales y familiares de atopia; Ludman *et al.* mencionan que los pacientes, tanto en edad adulta como en la infancia, primero desarrollan rinitis alérgica y luego alergia al polen.²⁰ Finalmente, los pacientes que han reportado mayor número de síntomas, tanto alergias en general como alergia alimentaria y anafilaxia, tienen una mayor asociación de AA. Mohamed *et al.* indican que las intolerancias alimentarias y la cantidad de comida ingerida tienden a estar directamente relacionadas con la gravedad de los síntomas, en comparación con las alergias alimentarias inmunológicas, en las que incluso trazas de comida pueden desencadenar una reacción explosiva.²¹

Se han evidenciado factores asociados con DA como la exposición a productos lavavajilla, frecuencia de lavar platos, frecuencia de barrer/aspirar, frecuencia de lavar ropa y la presentación del jabón en forma de detergente. Según la American Academy of Allergy Asthma & Immunology,²² la exposición a jabones, detergentes, entre otros, puede exacerbar la DA. Además, se encontraron factores de riesgo relacionados con DA, tanto antecedentes médicos personales como familiares asociados a atopia. Conforme Irvine *et al.*, los antecedentes familiares de atopia (eccema, asma o rinitis alérgica) y las mutaciones de pérdida de función en el gen de la filagrina son los principales factores de riesgo de DA.²³ Finalmente, los pacientes que han reportado mayor número de síntomas, tanto de alergias en general como alergia alimentaria y anafilaxia, presentan con más frecuencia DA. Deleuran *et al.* señalan que los pacientes con DA pueden presentar una variedad de hallazgos cutáneos, los llamados estigmas atópicos: palidez centofacial, dermatografismo blanco, queratosis pilaris, entre otros. Aunque se consideran criterios de diagnóstico menores, estos hallazgos se observan con frecuencia y pueden respaldar el diagnóstico de DA en algunos pacientes.²⁴

El presente estudio tuvo algunas limitaciones: si bien se obtuvo un tamaño muestral notable, la encuesta se realizó en forma virtual debido a la pandemia por COVID-19, lo cual no permitió realizar un muestreo aleatorizado probabilístico. Sin embargo, se trató de atenuar esta limitación muestreando

| Cuadro 1. Análisis descriptivo de las variables de estudio (N = 355) | | | | |
|--|-----|-------|-------|---------------------|
| Variable | n | % | Media | Desviación estándar |
| Edad en años | NA | NA | 20.60 | ± 2.97 |
| Sexo | | | | |
| Femenino | 264 | 74.37 | NA | NA |
| Masculino | 91 | 25.63 | NA | NA |
| Distrito de residencia | | | | |
| Lima capital | 302 | 85.07 | NA | NA |
| Otros | 53 | 14.93 | NA | NA |
| Ocupación | | | | |
| Solo estudia | 341 | 96.06 | NA | NA |
| Trabaja y estudia | 14 | 3.94 | NA | NA |
| Frecuencia de lavar platos (días/semana) | NA | NA | 1.37 | ± 2.30 |
| Presentación de producto lavavajilla | | | | |
| Ninguno | 226 | 63.66 | NA | NA |
| No lava | 3 | 0.85 | NA | NA |
| Barra | 43 | 12.11 | NA | NA |
| Polvo | 2 | 0.56 | NA | NA |
| Líquido | 68 | 19.15 | NA | NA |
| Más de uno | 13 | 3.66 | NA | NA |
| Frecuencia de barrer o aspirar (días/semana) | NA | NA | 0.91 | ± 1.67 |
| Frecuencia de lavar ropa (días/semana) | NA | NA | 0.64 | ± 1.24 |
| Presentación de detergente | | | | |
| Ninguno | 241 | 67.89 | NA | NA |
| Polvo | 82 | 23.10 | NA | NA |
| Líquido | 20 | 5.63 | NA | NA |
| Barra | 4 | 1.13 | NA | NA |
| Pastillas para lavadora | 2 | 0.56 | NA | NA |
| Más de uno | 6 | 1.69 | NA | NA |
| Número de antecedentes familiares de atopia reportados | NA | NA | 0.73 | ± 1.37 |
| Número de antecedentes personales de atopia reportados | NA | NA | 1.93 | ± 2.07 |
| Número de síntomas generales de alergia reportados | NA | NA | 2.92 | ± 5.48 |
| Número de síntomas alergia alimentaria reportados | NA | NA | 1.22 | ± 2.45 |
| Número de síntomas de anafilaxia reportados | NA | NA | 0.08 | ± 0.40 |
| Número de terapias requeridas por alergia alimentaria | NA | NA | 0.07 | ± 0.37 |
| Dermatitis atópica | | | | |
| No | 332 | 93.52 | NA | NA |
| Sí | 23 | 6.48 | NA | NA |
| Alergia alimentaria | | | | |
| No | 317 | 89.30 | NA | NA |
| Sí | 38 | 10.70 | NA | NA |

NA = no aplica.

Cuadro 2. Análisis bivariado para determinar asociación entre dermatitis atópica, alergias alimentarias y covariables (N = 355)

| Variable | Alergia alimentaria | | | | p |
|--|---------------------|-------|--------------|-------|--------|
| | No | | Sí | | |
| | Media ± DE | | Media ± DE | | |
| Edad en años | 20.57 ± 2.93 | | 20.79 ± 3.22 | | 0.67 |
| Frecuencia de lavar platos (días/semana) | 1.08 ± 2.07 | | 3.71 ± 2.67 | | 0.001 |
| Frecuencia de barrer o aspirar (días/semana) | 0.74 ± 1.53 | | 2.37 ± 2.04 | | 0.001 |
| Frecuencia de lavar ropa (días/semana) | 0.51 ± 1.17 | | 1.76 ± 1.26 | | 0.001 |
| Número de antecedentes familiares de atopia reportados | 0.47 ± 1.06 | | 2.89 ± 1.70 | | 0.001 |
| Número de antecedentes personales de atopia reportados | 1.31 ± 1.54 | | 3.52 ± 2.40 | | 0.001 |
| Número de síntomas generales de alergia reportados | 2.09 ± 4.64 | | 9.92 ± 6.84 | | 0.001 |
| Número de síntomas alergia alimentaria | 0.73 ± 1.86 | | 5.34 ± 2.93 | | 0.001 |
| Número de síntomas de anafilaxia reportados | 0.05 ± 0.31 | | 0.34 ± 0.78 | | 0.001 |
| Número de terapias requeridas por alergia alimentaria | 0.04 ± 0.29 | | 0.29 ± 0.73 | | 0.0001 |
| | n | % | n | % | |
| Sexo | | | | | |
| Femenino | 232 | 73.19 | 32 | 84.21 | 0.098 |
| Masculino | 85 | 26.81 | 6 | 15.79 | |
| Distrito | | | | | |
| Lima capital | 271 | 85.49 | 31 | 81.58 | 0.33 |
| Otros | 46 | 14.51 | 7 | 18.42 | |
| Ocupación | | | | | |
| Solo estudia | 305 | 96.10 | 36 | 94.74 | 0.45 |
| Trabaja y estudia | 12 | 3.79 | 2 | 5.26 | |
| Dermatitis atópica | | | | | |
| No | 305 | 96.21 | 27 | 71.05 | 0.001 |
| Sí | 12 | 10.79 | 11 | 28.95 | |

DE = desviación estándar.

a los participantes proporcionalmente a sus años de estudio, ya que la carrera de medicina humana tiene usualmente más estudiantes en los primeros años en comparación con los últimos. Además, nuestro estudio fue realizado en una universidad privada, por lo cual los resultados solo podrían extrapolarse a poblaciones similares. En adición a ello, pocos participantes autorreportaron haber tenido alguna reacción alérgica con el consumo de ciertas frutas como piña, aguaje, naranja, mandarina y camu; al igual que mariscos como ostras, langostino, pulpo, caracol, camarón, cangrejo, langosta y conchas negras. No obstante, hemos logrado describir una asociación importante en un grupo poblacional que podría tener exposición a AA y factores de riesgo de DA diferen-

tes a la del resto de la población debido a las características mismas de la carrera. La información obtenida también nos ayudará a entender e interpretar de una mejor manera las peculiaridades que se deben tener en cuenta frente a la presunción diagnóstica de estas.

Por tal motivo, siendo la AA tan frecuente en Latinoamérica¹³ y dada la alta sensibilización a alimentos en los adultos,²⁵ es relevante tener en cuenta el proceso diagnóstico de AA o DA.²⁶ Además, un punto clave es el tratamiento de ambas porque son tan complejas como su diagnóstico y requieren guías de tratamientos que tomen en cuenta características de acuerdo con cada país y a los alimentos típicos de cada región.^{27,28} Asimismo, se debe tomar en consideración

Cuadro 3. Variables que se pueden asociar con dermatitis atópica (N = 355)

| Variables | Dermatitis atópica | | | | p |
|--|--------------------|-------------|----|-------|--------|
| | No | Sí | | | |
| | Media ± DE | Media ± DE | | | |
| Frecuencia de lavar platos (días/semana) | 1.24 ± 2.24 | 3.13 ± 2.34 | | | 0.0001 |
| Número de antecedentes familiares de atopia reportados | 0.55 ± 1.14 | 3.26 ± 1.83 | | | 0.0001 |
| Número de antecedentes personales de atopia reportados | 1.46 ± 1.54 | 4.22 ± 2.76 | | | 0.0001 |
| Número de síntomas generales de alergia reportados | 2.53 ± 5.18 | 8.57 ± 6.56 | | | 0.0001 |
| Número de síntomas alergia alimentaria reportados | 1.03 ± 2.35 | 3.91 ± 2.45 | | | 0.0001 |
| Número de síntomas de anafilaxia reportados | 0.07 ± 0.39 | 0.22 ± 0.52 | | | 0.09 |
| Frecuencia de barrer o aspirar (días/semana) | 0.83 ± 1.65 | 2.13 ± 1.51 | | | 0.0003 |
| Frecuencia de lavar ropa (días/semana) | 0.59 ± 1.23 | 1.48 ± 1.16 | | | 0.0008 |
| | n | % | n | % | |
| Presentación de producto lavavajilla | | | | | |
| Ninguno | 225 | 67.77 | 1 | 4.35 | 0.0001 |
| No lavo | 2 | 0.60 | 1 | 4.35 | |
| Barra | 40 | 12.05 | 3 | 13.04 | |
| Polvo | 1 | 0.30 | 1 | 4.35 | |
| Líquido | 53 | 15.96 | 15 | 65.22 | |
| Más de uno | 11 | 3.31 | 2 | 8.70 | |
| Presentación del detergente | | | | | |
| Ninguno | 238 | 71.69 | 3 | 13.04 | 0.0001 |
| Polvo | 70 | 21.08 | 12 | 52.17 | |
| Líquido | 14 | 4.22 | 6 | 26.09 | |
| Barra | 4 | 1.20 | 0 | 0 | |
| Pastillas para lavadora | 1 | 0.30 | 1 | 4.35 | |
| Más de una | 5 | 1.51 | 1 | 4.35 | |

que este tipo de problemas empiezan en la niñez y se deben tomar acciones desde etapas tempranas de la vida.²⁹

La DA aumenta el riesgo de AA, individual e independientemente de la edad y el sexo de los participantes, según la encuesta autorreportada que se realizó. Sri Anusha Matta *et al.* mencionan que la DA es una enfermedad alérgica crónica que puede acompañarse de atopia y, por ende, existe una tendencia a desarrollar enfermedades alérgicas como rinitis alérgica, asma o alergias alimentarias.³⁰ Dado que su estudio también se realizó en una universidad, la población reclutada estuvo integrada por jóvenes universitarios, por lo cual sus resultados son comparables con los nuestros.

Se dilucidó que existe relación entre AA y DA y que, a su vez, cada una presenta factores asociados. La AA está

asociada en mayor frecuencia al sexo femenino, lavar platos, ropa y barrer/aspirar, frecuencia que aumenta mientras más días a la semana se realicen las actividades. En cuanto a la DA, la presentación líquida del producto de lavavajilla seguida de la presentación en barra fueron las más frecuentemente asociadas a DA. De modo que al estar expuestos a diferentes productos detergentes y demás alérgenos cuando realizan ciertas actividades en sus hogares, los adultos jóvenes participantes estuvieron predisuestos a desarrollar DA o AA.

Agradecimientos

Gracias a nuestras familias por el apoyo constante, así como al doctor Manuel Gutiérrez, por la ayuda en la realización del protocolo e investigación.

Cuadro 4. Análisis de regresión de Poisson para determinar asociación entre dermatitis atópica y alergias alimentarias (N = 355)

| Variable | Modelo crudo RP (IC 95 %)* | Modelo ajustado RP (IC 95 %)** |
|--------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Dermatitis atópica | | |
| No | Referencia | Referencia |
| Sí | 5.88 (3.36-10.30) | 5.53 (3.12-9.79) |

*Razón de prevalencia e intervalo de confianza de 95 %.

**Modelo ajustado por edad y sexo.

Referencias

1. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, et al. Adverse reactions to food. *Allergy*. 1995;50(8):623. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1995.tb02579.x
2. Valle-Rodríguez I, Huerta-López J, Huerta-Hernández R. Alergia a alimentos. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2017;26(1):5-15. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2017/al171b.pdf>
3. Gupta R, Springston E, Warrier M, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1): 9-17. DOI: 10.1542/peds.2011-0204
4. Bedolla-Pulido R, Bedolla-Barajas M, Uribe-Cota B, González-Mendoza T, Morales-Romero J, Mariscal-Castro J. Alergia a alimentos en adultos con enfermedades respiratorias alérgicas: prevalencia y manifestaciones clínicas. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(1):1-8. DOI: 10.29262/ram.v66i1.400
5. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1322-1326. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.03.029
6. Maldonado-Gómez W, Chuan-Ibáñez J, Guevara-Vásquez G, Gutiérrez C, Sosa-Flores J. Asociación entre lactancia materna exclusiva y dermatitis atópica en un hospital de tercer nivel de atención. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019;36(2):238-246. DOI: 10.17843/rpmpesp.2019.362.4180
7. Ricardo-Alonso OE, Rodríguez-Sánchez MB, Hernández-Fernández M, Alonso-González M. Aspectos de interés sobre dermatitis atópica, su diagnóstico y tratamiento. *Rev Med Electron*. 2019;41(2):496-507. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000200496
8. Escarrer-Jaume M, Guerra-Pérez MT. Dermatitis atópica. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019;2:161-175. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/11_dermatitis_atopica.pdf
9. Raga-Jiménez C, Álvarez-Martín T, Ferrando-Piqueres R, Pitarch-Bort G. Queratoconjuntivitis asociada a dermatitis atópica tratada con tocilizumab. *Farm Hosp*. 2018;42(1):29-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.7399/fh.10885>
10. Deckers IAG, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One*. 2012;7(7):e39803. DOI: 10.1371/journal.pone.0039803
11. Solé D, Mallol J, Wandalsen GF, Aguirre V; Latin American ISAAC Phase 3 Study Group. Prevalence of symptoms of eczema in Latin America: results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 3. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2010;20(4):311-323. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/20815309>
12. Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, Abramovits W, Boguniewicz M, Daniel CR, et al. Cost of atopic dermatitis and eczema in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(3):361-370. DOI: 10.1067/mjd.2002.120528
13. Medina-Hernández A, Huerta-Hernández RE, Góngora-Meléndez MA, Domínguez-Silva MG, Mendoza-Hernández DA, Romero-Tapia SJ, et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México. Estudio Mexipreval. *Rev Alerg Mex*. 2015;62(1):28-40. DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v62i1.57>
14. Vogel NM, Katz HT, López R, Lang DM. Food allergy is associated with potentially fatal childhood asthma. *J Asthma*. 2008;10(10):862-866. DOI: 10.1080/02770900802444195
15. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):191-193. DOI: 10.1067/mai.2001.112031
16. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'aa A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1-S58. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.007
17. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(2):367-374. DOI: 10.1067/mai.2001.112129
18. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172-1177. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.023
19. Sampson H, O'Mahony L, Burks AW, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:11-19. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.005
20. Ludman S, Jafari-Mamaghani M, Ebling R, Fox AT, Lack G, du Toit G. Pollen food syndrome amongst children with seasonal

- allergic rhinitis attending allergy clinic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(2):134-140. DOI: 10.1111/pai.12504
21. Mohamed GG, El-Hameed AK, El-Din AM, El-Din LA. High performance liquid chromatography, thin layer chromatography and spectrophotometric studies on the removal of biogenic amines from some Egyptian foods using organic, inorganic and natural compounds. *J Toxicol Sci*. 2010;35(2):175-187. DOI: 10.2131/jts.35.175.
 22. IS Ale, Maibach HI. Irritant contact dermatitis. *Rev Environ Health*. 2014;29(3):195-206. DOI: 10.1515/reveh-2014-0060
 23. Irvine AD, McLean WH, Leung DYM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315-1327. DOI: 10.1056/NEJMra1011040
 24. Deleuran M, Vestergaard C. Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014;170(Suppl 1):2-6. DOI: 10.1111/bjd.12933
 25. 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
 26. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capão-Filipe M, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group Report: Exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1349-1358. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.02.041
 27. Nieto A, Nieto M, Mazón Á. Progresos en el diagnóstico de la alergia. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(4):336-356. DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v61i4.8>
 28. Sánchez J, Páez B, Macías-Weinmann A, Falco AD. Puntos clave en el tratamiento de la dermatitis en Latinoamérica. El Consenso SLAAI. *Rev Alerg Mex*. 2015;62(3):226-233. DOI: 10.29262/ram.v62i3.87
 29. Robles-Vargas MT, Sienra-Monge J, Río-Navarro BED, Reyes-López A, Río-Chivardi J. Frecuencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca y su asociación con otras enfermedades alérgicas en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(4):288-297. DOI: 10.29262/ram.v61i4.3
 30. Matta SA, Blanchet-Rethore S, Sio YY, Suri BK, Andiappan AK, Anantharaman R, et al. Different phenotypes and factors associated with atopic dermatitis in the young adult Singaporean Chinese population: a cross-sectional study. *World Allergy Organ J*. 2019;12(1):100008. DOI: doi.org/10.1016/j.waojou.2018.11.006

ORCID

María José Rojas-Puell, 0000-0003-1757-6690; Fernando M. Runzer-Colmenares, 0000-0003-4045-0260; Danna Salazar-Gastelú, 0000-0001-8925-889X; Flor Santa Cruz-De Lama, 0000-0001-9535-9777; Alejandra Medina-Hernández, 0000-0001-6823-2690

Prosopis spp. in allergic diseases

Prosopis spp. en enfermedades alérgicas

Guillermo Velázquez-Sámano,¹ María de Lourdes Mendoza-Gertrudis,¹ Andrea Aída Velasco-Medina,¹ Alejandro Rosas-Alvarado¹

Abstract

Objectives: To demonstrate cutaneous reactivity and the participation of *Prosopis* pollen in patients with allergic diseases who attend the Allergy and Clinical Immunology Service of the General Hospital of Mexico, in Mexico City.

Methods: A retrospective and cross-sectional study was carried out by analyzing clinical records that had a complete medical history of patients between the ages of 3 and 79 years, with diagnoses of allergic rhinitis, asthma, and rhinoconjunctivitis.

Results: 1285 patients were studied; the frequency of positive skin reactivity for *Prosopis* was 27.78 %; 82.97 % had a diagnosis of allergic rhinitis, 4.39 % had a diagnosis of asthma, and 12.64 % had a diagnosis of rhinoconjunctivitis.

Conclusions: *Prosopis* pollen plays an important role in diseases of allergic etiology. It is important to consider the antigenic combination with other families such as *Chenopodiaceae*.

Key words: Pollinosis; *Prosopis*; Cross-reactivity; Aerobiology

Resumen

Objetivos: Demostrar la reactividad cutánea y la participación del polen de *Prosopis* en los pacientes con enfermedades alérgicas que acuden al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México, en la Ciudad de México.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo y transversal de expedientes clínicos que contaran con historia clínica completa, de pacientes entre tres y 79 años de edad con diagnósticos de rinitis, asma y rinoconjuntivitis alérgica.

Resultados: Se estudiaron 1285 pacientes. La frecuencia de reactividad cutánea positiva para *Prosopis* fue de 27.78 %; 82.97 % cursaba con diagnóstico de rinitis alérgica, 4.39 % de asma y 12.64 % de rinoconjuntivitis.

Conclusión: El polen de *Prosopis* participa significativamente en enfermedades de etiología alérgica. Es importante considerar el cruce antigénico con otras familias como las *Chenopodiaceae*.

Palabras clave: Polinosis; *Prosopis*; Reactividad cruzada; Aerobiología

¹Secretaría de Salud, Hospital General de México, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

Correspondencia: Guillermo Velázquez-Sámano.
gvelazquezsamano@yahoo.com

Recibido: 27-11-2020

Aceptado: 15-07-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i4.842

Introducción

El término polinosis fue introducido por Bostock en 1819 para describir la alergia al polen, también denominada “fiebre del heno”. Bostock detalló esta entidad como una enfermedad estacional que aparece junto con la floración de los cereales.¹

En México, desde los trabajos clásicos de Mario Salazar Mallén en 1940 se demostró que la sensibilización a pólenes se asociaba a 31 % de las alergias respiratorias en personas residentes en el Valle de México.²

Actualmente, por polinosis se entiende la inflamación conjuntival o bronquial causada por alérgenos contenidos en los granos de polen a través de un mecanismo inmunológico mediado por IgE,³ como la rinoconjuntivitis y el asma, todo ello con muy diversos grados de severidad.³

Los factores meteorológicos como la temperatura, la humedad y las precipitaciones afectan el desarrollo de las plantas, la producción de polen y de esporas, favoreciendo la deshidratación de las anteras, permitiendo que estas se rompan y liberen el polen al aire, cuya dispersión y transporte en la atmósfera pueden ser afectadas por la velocidad del viento y su dirección.⁴

En la actualidad, los pólenes son los aeroalérgenos más importantes en el ambiente exterior;⁵ sin embargo, solo representan una pequeña fracción de la cantidad total de partículas biológicas presentes en el aire. Durante el periodo de polinización, las concentraciones de polen aumentan con temperaturas elevadas (días secos y soleados) y disminuyen con la lluvia o el frío; las concentraciones más altas suelen detectarse en las primeras horas de la mañana, ya que las plantas emiten el polen entre las 7 y 10 horas; al atardecer, al enfriarse el aire, los pólenes tienden a descender desde las capas más altas de la atmósfera hacia la superficie,⁶ hecho del que tenemos conocimiento gracias al monitoreo del aire. México cuenta con la Red Mexicana de Aerobiología, que dispone con estaciones en Sonora, Sinaloa, San Luis Potosí, Michoacán y Ciudad de México.⁷

La aerobiología fue introducida en 1930 por Meier. En 1979, Edmons la definió como el estudio de pólenes y microorganismos en el aire, sus fuentes, liberación, dispersión y deposición, además de su impacto sobre otros sistemas de vida.⁷

El término polen, usado por Linneo, en latín significa “polvo muy fino” y se introdujo al español con el significado de polvillo fecundante. El polen ha sido empleado por siglos como alimento y medicina; Hipócrates lo recomendaba contra muchas enfermedades.^{8,9}

El polen es el elemento reproductor masculino, presenta una variedad de formas, tamaños, estructuras, colores, según la especie vegetal donde se origine. Es claramente visible por microscopía y su tamaño oscila entre 8 y 50 μm ; en él se producen los anterozoides (célula reproductora masculina) de las plantas con flores. En las anteras de las flores se origina un polvo muy fino formado por granos, generalmente

individuales, que puede tener diversos sabores (agrio, dulce, picante) y colores. Posee una parte llamada protoplasma y una pared celular denominada “esporodermis”, muy resistente a la pérdida de agua, lo que evita la desecación durante la polinización de la planta, protegiéndola de condiciones adversas.^{9,10}

Epidemiología

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado el doble de prevalencia de polinosis en el medio urbano que en el rural a pesar de que en este último las concentraciones de pólenes son más elevadas. También se ha observado un aumento en el número de polisensibilizados. Este incremento se ha atribuido, según varios autores, al incremento de partículas de combustión del diésel en la atmósfera. En estas partículas se encuentran adsorbidos diferentes productos químicos como los fenantrenos, flurotrenos y pirenos, que producen un aumento en la respuesta Th2 frente a los alérgenos, incrementando la producción de IgE y de citocinas. Aunque, por otra parte, son capaces por sí mismas de agudizar el asma, disminuir el aclaramiento mucociliar y aumentar la permeabilidad de las células epiteliales a los alérgenos.¹¹

En 2005, en un estudio epidemiológico, la Sociedad Española de Alergología encontró que de 4500 pacientes atendidos por primera vez en una consulta de alergología en España, 51.9 % fue diagnosticado con rinitis o rinoconjuntivitis alérgica y 43.8 % de quienes padecían asma bronquial extrínseco estaba sensibilizado a algún polen.⁸

El mezquite (*Prosopis juliflora*) es una de las principales causas de enfermedad alérgica en el suroeste de Estados Unidos, México, Arabia Saudita, Sudáfrica, Kuwait, Emiratos Árabes Unidos (EAU) e India (Cuadro 1).¹²

En 1977, un estudio realizado en la Universidad de California demostró que las reacciones cutáneas al extracto de polen de *Prosopis* ocurrieron en 62 % de 100 pacientes consecutivos evaluados en una clínica de alergia para adultos.¹³

Cuadro 1. Comparación de sensibilización a *Prosopis* spp. en otros países

| Lugar | Pacientes estudiados con prueba positiva (%) |
|---|--|
| Estados Unidos | 62 |
| México | 15.3 |
| Emiratos Árabes (Abha, Qassim, Hofuf y Gizan) | 45 |
| Arabia Saudita (Al-Khobar) | 19 |
| Kuwait | 62.7 |

En Guadalajara se encontró que respecto a los pólenes que conforman la subclase *Rosoidae* relacionados con alergia respiratoria, 26.2 % de los pacientes con rinitis alérgica mostró sensibilidad al polen de *Prosopis* y 13.1 % de los pacientes con asma.¹⁴

En la República Mexicana, un estudio multicéntrico demostró que *Prosopis* es uno de los aeroalérgenos más frecuentes entre los pólenes, con 22 % de pruebas positivas.¹⁵

En 2009 se determinó la carga atmosférica de diversos pólenes, entre ellos el de *Prosopis*, que constituyó uno de los taxones de mayor ocurrencia e importancia alergológica en el área metropolitana de Monterrey.¹⁶ En otro estudio descriptivo realizado en 2017 en el Hospital Universitario de Monterrey, en 224 pacientes con rinitis alérgica y asma se encontró que la prevalencia de sensibilización a árboles fue de 73.4 %; *Prosopis* se ubicó en el noveno lugar, con 13.8 % (n = 31).¹⁷

En 2012, la prevalencia de sensibilización a *Prosopis* también fue estudiada en Guadalajara: de forma retrospectiva se analizaron 60 pacientes, de los cuales 10 (16.7 %) se encontraron sensibilizados a este polen; se sugiere que las condiciones atmosféricas podrían favorecer la exposición a los pólenes de árboles en esta ciudad.¹⁸

En 186 niños con diagnóstico de asma en la zona metropolitana de Guadalajara se encontró que después de los aeroalérgenos interiores, los pólenes de árboles ocuparon el segundo lugar como antígenos sensibilizantes; en este grupo; *Prosopis* se asoció a sensibilización en 35 pacientes (18.8 %).¹⁹

En Puebla, de 173 resultados de pruebas cutáneas positivas se reportó una frecuencia de 3.47 % a *Prosopis juliflora*.²⁰

En la Ciudad de México, Calderón *et al.* evaluaron la calidad del aire monitoreada con la Red Mexicana de Aerobiología, la cual no incluye el polen de *Prosopis* en su base, sin embargo, 19.2 % de los pacientes sensibilizados tratados en el Hospital Oftalmológico Conde de Valenciana fue positivo a este polen.²¹

Morfología del polen

Un grano de polen maduro está rodeado por una cubierta llamada intina, similar a la pared de una célula vegetal. Fuera de esta se encuentra otra cubierta denominada exina, la cual se divide en una porción esculpida, llamada sexina, y una porción no esculpida, llamada nexina, que cubre la intina.²²

Aperturas

La mayoría de los pólenes presentan aperturas ocasionadas por pequeñas pérdidas de continuidad de la exina. Hay dos principales tipos de aperturas: los poros y los colpos (hendiduras paralelas al eje polar). Los pólenes con poro se denominan porados y con un solo colpo, colpados. Los que tienen a la vez un poro y un colpo en la misma apertura se denominan “colporados” (Figura 1).²²

Los granos de polen se dividen en grupos según el número, posición y características de sus aperturas. El número de aperturas varía de 0 (inaperturado) a 70. En función de las aperturas, se caracterizan y denominan pólenes mono, di, tri, tetra, penta, exa o poliaperturados, seguidos de colpado o porado; si el poro y el colpo están presentes en el ecuador del grano reciben el prefijo “zono”; si estos están diseminados por toda la superficie, se aplica el prefijo “panto”.²²

Forma y tamaño

Los pólenes generalmente son esféricos o elipsoides. Estos últimos se denominan “prolados” cuando el diámetro polar es mayor que el ecuatorial (forma de melón) y “oblados” cuando el diámetro ecuatorial es mayor que el polar (forma de calabaza). El diámetro polar va paralelo a los colpos.²³

Poros

Suelen estar cubiertos por una membrana. Por debajo del poro puede haber un vestíbulo formado por un repliegue de la intina, uncus, a veces muy convexo y profundo.

Colpos

Son las hendiduras que siguen al eje polar (parecido al espacio que dejamos al cortar una raja de melón). Su profundidad máxima se observa en “visión polar” (haz luminoso del microscopio, paralelo al eje polar) y enfocando el plano ecuatorial (sección óptica ecuatorial).²³ Según el diámetro del grano, se clasifican en pólenes muy pequeños (< 10 µm), pequeños (10 a 24 µm) y medianos (25 a 49 µm)

Ornamentación

La sexina está formada por una capa externa (tectum) que se apoya en la capa interna (nexina) a través de columnas denominadas báculos o columelas.²³ El polen puede presentar un tectum completo (grano tectado), parcialmente completo (grano semitectado) o completamente ausente (grano intectado).

Exina

La exina puede ser lisa “psilada” con granulaciones, aspecto cerebroides u ondulada o “reticulada” (en forma de retículo). Las paredes del retículo se llaman muri y los espacios entre ellos, lumina.²⁴

La exina también es importante porque presenta características utilizadas para su identificación taxonómica, como tamaño y forma; número, disposición y forma de las aperturas de la pared; estructura y ornamentaciones de la propia exina (Figura 2).²⁵

Morfología del polen de *Prosopis*

Prosopis juliflora produce un polen trizonocolporado, isopolar y radiosimétrico, triangular desde vista polar, elíptico en la vista ecuatorial, oblata, de tamaño mediano: P = 23 µm, E = 30 µm (Figura 3).²⁶

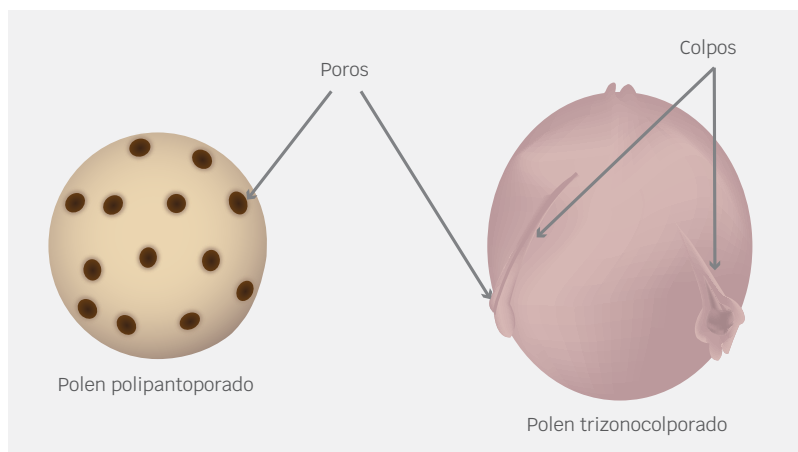


Figura 1. Apertura de los pólenes. Tomado de Garrido-Lestache S. Recuento de pólenes; 2015. [Citado 2020 Nov 19]. Disponible en: <https://www.clinicasubiza.com/Portals/0/Metodolog%C3%ADa%20para%20realizar%20los%20recuentos%20de%20p%C3%B3lenes.pdf?ver=2016-09-26-115027-700>

Mediante el proceso llamado polinización, el polen es transportado de una planta a otra por vectores como el viento, agua, aves, murciélagos, abejas y otros insectos, que en condiciones naturales desempeñan un importante papel en el mantenimiento de la biodiversidad de las plantas, al asegurar la reproducción y la diversidad genética. La reproducción sexual de las plantas depende de la participación de los insectos.²⁷

Los aeroalérgenos tienen un gran impacto en la salud y varían de unas regiones a otras, dependiendo de la aerobiología local, la meteorología, el nivel de exposición, y la susceptibilidad del individuo.⁷

Se sabe que las concentraciones de polen suelen ser menores en las ciudades que en zonas rurales, debido al efecto barrera que producen los edificios altos al frenar la penetración, así como al calor producido por el cemento y el asfalto que genera corrientes ascendentes de aire, las cuales arrastran los pólenes a zonas más elevadas de la atmósfera. Sin embargo, las turbulencias creadas en las ciudades por el tráfico o el viento pueden aumentar la exposición a los granos de polen.³

Datos taxonómicos

Entre los pólenes de importancia alergológica se encuentra *Prosopis* o mezquite. El género pertenece a la subfamilia *Mimosaceae*, familia *Fabacea*, que comprende 44 especies de gran importancia;²⁴ se sabe que generan beneficios en sus rangos nativos.⁶ Se considera una especie arbórea valiosa del ecosistema en zonas desérticas. Sus múltiples posibilidades de uso han atraído un creciente interés en esta especie, especialmente en zonas áridas.²⁵ La familia *Fabaceae* es una familia predominantemente entomófila (polinización realizada por insectos) y constituye la principal fuente de néctar y de polen para las abejas.²⁶

El árbol de *Prosopis* se encuentra firmemente establecido en más de 3.5 millones de hectáreas del norte de México e incluye las siguientes especies autóctonas: *P. glandulosa*, *P. juliflora*, *P. velutina*, *P. pubescens*, *P. reptans*, *P. articulata*,

P. tamaulipana, *P. palmeri* y *P. laevigata*.²⁷ En las regiones altas y semiáridas de los valles centrales de México se encuentra principalmente *P. laevigata*.²⁸

Distribución

Desde épocas remotas, *Prosopis* ha constituido un recurso valioso para los habitantes de zonas áridas, quienes encontraron múltiples beneficios en esta planta, ya que todas sus partes son susceptibles de ser utilizadas. *Prosopis* ha sido considerado un denominador cultural común para los pueblos nómadas de cazadores-recolectores que habitaron el norte de México y el sur de Estados Unidos.²⁵

Prosopis es una especie originaria de México, se encuentra en casi todo el país, principalmente en lugares ári-

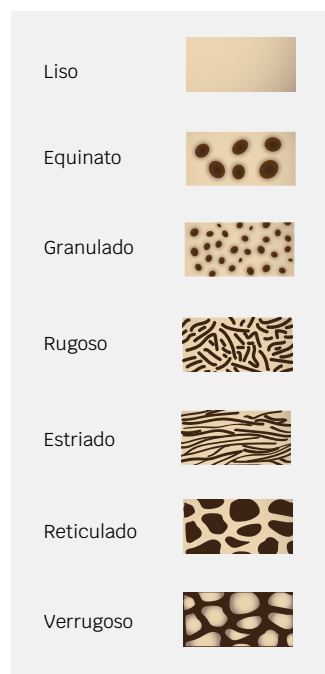


Figura 2. Tipos de ornamentación del polen. Tomado de Botany. Spore and pollen ornamentation: palynology; 2015. [Citado 2020 Nov 19]. Disponible en: <https://botany.wordpress.com/2015/05/03/spore-and-pollen-ornamentation-palynology/>

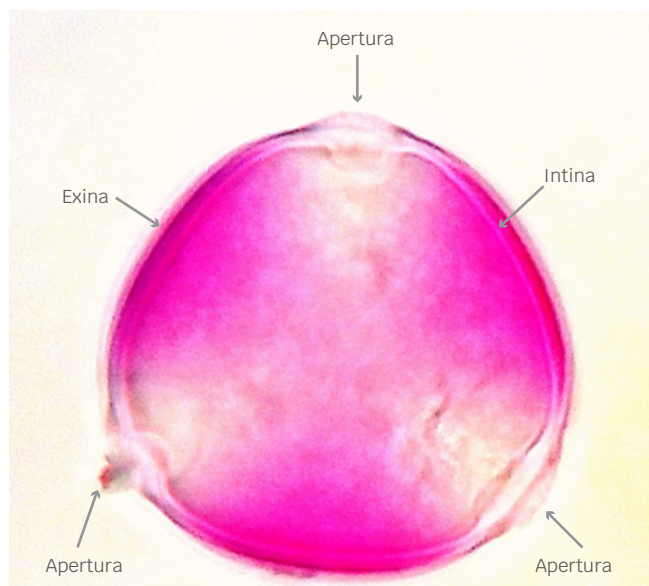


Figura 3. Micrografía del polen de *Prosopis* spp. a inmersión (1000×) teñida con fucsina básica. Vista polar. Presenta granos de polen tri-zonocolporado, isopolar y radiosimétricos. Triangular en vista polar y elíptica en vista ecuatorial, oblata.

dos, desde Baja California y Chihuahua hasta Oaxaca, y de Tamaulipas a Veracruz.²⁹

La temporada de floración varía, con uno o dos periodos de producción principal de flores. Generalmente coincide con la estación húmeda, de diciembre a febrero y se retrasa de marzo a abril, con un segundo periodo de julio a septiembre. Por lo tanto, la producción de leguminosas generalmente se superpone con el final de la estación húmeda, lo que mejora el establecimiento de las plántulas o cubre parcialmente la estación seca, asegurando el consumo de vainas y la dispersión de semillas por animales salvajes. En el área invadida, *P. juliflora* presenta múltiples posibilidades diferentes de floración, asociadas no solo a condiciones climatológicas sino a asociaciones evolutivas, extremadamente rápidas, con insectos polinizadores.³⁰ Durante el periodo de polinización se depositan grandes cantidades de restos de polen debajo de los árboles. El polen se distribuye fácilmente por vehículos en movimiento, así como por actividades humanas y animales. Es probable que las personas que caminan al costado del camino recolecten polen en zapatos y ropa y los transfieran a ambientes interiores.²⁶

Importancia económica y usos

En los años 1800-1900, se encontraron diferentes usos de *Prosopis*, tales como alimentación del ganado doméstico, elaboración de carbón, apicultura, extracción de gomas, uso de la madera como material de construcción y durmientes de ferrocarril por su dureza.²¹ El árbol de *Prosopis* ha sido objeto durante siglos de usos desde una perspectiva tanto

económica como ecológica, constituye un recurso forestal maderable, alimenticio y medicinal de primordial importancia para poblaciones de zonas áridas y semiáridas de México. Otro producto de gran importancia del mezquite es el carbón, que se utiliza como combustible.²⁷ En algunos lugares tiene uso medicinal: la infusión de algunas partes de la planta se utiliza para combatir la disentería, afecciones de los ojos y como purgante; los extractos de hojas frescas han mostrado acción antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.³¹ También es empleado en la alimentación humana en forma de harinas y bebidas fermentadas. Además, su floración sustenta en buena medida la producción apícola en las regiones secas.³²

En la ganadería el consumo de la vaina contribuye a disminuir el costo de las raciones alimenticias que son suministradas al ganado bovino lechero, en especial al de engorda, así como al porcino y caprino y, con menor intensidad, al caballo, asnal y mular (Figura 4).³²

Importancia alergológica

Desde el punto de vista de alergia se ha encontrado su participación en enfermedades con esta etiología.

Donde el árbol *Prosopis* está presente, los granos de polen son comunes en el aire y constituyen una fuente de reacciones alérgicas (polinosis, rinitis, conjuntivitis y asma).⁶

La sensibilización humana al polen de *Prosopis* se dio a conocer en la década de 1950 gracias a estudios previos realizados por Ordman.³³ En países del oriente se ha encontrado que *P. juliflora* desempeña un papel importante entre las enfermedades alérgicas, con sensibilización promedio en 45 % de los pacientes con síntomas respiratorios.⁶ Además de la exposición al polen, los alimentos ahumados de mezquite son populares y la exposición a los antígenos de mezquite puede ocurrir tanto en la preparación como en el consumo de alimentos.³⁴

Se han identificado 18 proteínas alérgicas de diferentes genotipos de *Prosopis*, con un peso molecular que oscila entre 14 y 97 kDa, con un alto porcentaje de aminas biógenas como histamina, tiamina, eficaces para mostrar en los pacientes síntomas de alergia;³⁵ se han descrito dos de ellas, Proj 1 y Proj 2.³⁶

El antígeno Proj 1 del mezquite ha sido detectable con una IgE específica en 57 % de pacientes alérgicos. La secuencia de aminoácidos reveló que Proj 1 tiene un alto nivel de identidad y similitud con proteínas alérgicas Ole e 1 seleccionadas de la mayoría de las plantas regionales alérgicas comunes, particularmente *Chenopodium album* (Che a 1), *Crocus sativus* (Cro s 1) y *Salsola kali* (Sal k 5), 89, 89 y 75 %, respectivamente). Este hecho aumenta la probabilidad de reactividad cruzada entre esas familias. Se ha descrito reactividad cruzada del polen de *Prosopis* con otras plantas, algunas de ellas comestibles, que se cree podrían agravar aún más la situación de salud, sensibilizando a las personas con

proteínas comunes durante todo el año,³⁴ como *Ailanthus excelsa*, componentes de polen *Senna siamea*, *Holoptelea integrifolia*, *Putranjiva roxburghii* y *Salvadora pérsica*.³⁶

El antígeno Pro j 2, también mostró un alto grado de reactividad cruzada con profilinas derivadas de plantas de familias no relacionadas. Los resultados mostraron mayor identidades y similitudes entre Pro j 2 y Sal k 4 o Ama r 2, que entre Pro j 2 y Che a 2 y Ole e 2. Por lo tanto, parece que, aunque Pro j 2 y Sal k 4 o Ama r 2 pertenecen a plantas no relacionadas, sus epítomos de unión a IgE son altamente similares.³⁷

La reactividad cruzada puede ser un gran problema respecto al polen de las plantas. Esto se refiere a la reacción entre un anticuerpo y un antígeno que difiere del inmunógeno. El conocimiento preciso sobre la reactividad cruzada del polen de *Prosopis* es crucial para el diagnóstico y la formulación de una inmunoterapia adecuada.³⁰

Síndrome de alergia oral

El síndrome de alergia oral (SAO), también llamado “síndrome de alergia a los alimentos con polen”, es un tipo de alergia alimentaria provocada por frutos secos y frescos como nueces, manzana, plátano, verduras, miel y propoleo (cuyo contenido es rico en polen); el consumo de estos alimentos puede desencadenar la sintomatología dependiendo del órgano de choque. Los síntomas más conocidos son prurito en los labios, lengua y faringe, que comienza rápidamente después de que se coloca un alimento en la boca y que, por regla general, continúa solo un par de minutos después de que se ha tragado el alimento. La frecuencia del SAO con alergia al polen se ha informado de 5 a 8 %³⁸ en pacientes alérgicos. En casos inusuales, la respuesta puede presentarse una hora después de la ingesta. El SAO puede ocurrir en cualquier momento y época del año.³⁸

Un estudio realizado por More *et al.* demostró que tres de 100 pacientes atópicos manifestaron síntomas de alergia después de la exposición al humo de la madera de mezquite, dos de ellos con síntomas de alergia oral después de ingerir alimentos cocinados sobre la madera de este árbol y otro reportó rinitis. Al analizar extractos provenientes del humo y de la madera, se encontró que contenían cantidades significativas de proteína del polen de *Prosopis*, de 66 y 59 kDa; dichas proteínas provocaron una respuesta mediada por IgE en individuos susceptibles. Por lo tanto, se sugiere que las personas con alergia al polen de *Prosopis* eviten la exposición al humo y a los alimentos cocinados sobre madera de mezquite, ya que es posible desencadenar síntomas de alergia oral.^{39,40} Actualmente se sabe que los alérgenos pueden sobrevivir al proceso de combustión y permanecer inmunológicamente activos en el humo,³⁰ lo cual podría representar una causa nueva e importante de alergia recreativa (cocinar con carbón) y alimentaria que se manifiesta como síntomas del tracto respiratorio superior e inferior, así como síntomas de alergia oral.³⁹



Figura 4. Vaina o fruto de árbol de *Prosopis* spp (elaboración propia).

Objetivo

El objetivo de este estudio es demostrar la reactividad cutánea y la participación del polen de *Prosopis* en los pacientes con enfermedades alérgicas que acuden al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México, en la Ciudad de México.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio retrolectivo y transversal en el que se analizaron expedientes clínicos que contaran con historia clínica completa para identificar los antecedentes de atopia, estudios de laboratorio, biometría hemática, citología nasal, IgE total, estudio coproparasitológico seriado, tomografía de senos paranasales y pruebas de punción cutáneas. La población estudiada tenía entre tres y 79 años de edad, con diagnósticos de rinitis, asma y rinoconjuntivitis alérgicas, provenientes de la zona metropolitana y otros estados de la República Mexicana, que acudieron al Servicio de Alergia del Hospital General de México durante 2019 y el primer trimestre de 2020. El extracto antigénico de prueba de *Prosopis glandulosa* (*juliflora*) a una dilución 1:20 p/v se elaboró en el laboratorio del mismo servicio de alergia.

Resultados

Se estudiaron 1285 pacientes, la frecuencia de reactividad cutánea positiva para *Prosopis* fue de 27.78 % (n = 357). Por sexo, 60.79 % fue del femenino (n = 217) y 39.21 % (n = 140) del masculino. Por edad, 217 (60.79 %) fueron adultos, y 140 (39.21 %), niños. En cuanto a enfermedad alérgica, 82.97 % cursaba con diagnóstico de rinitis alérgica, 4.39 % con asma y 12.64 % con rinoconjuntivitis. Por distribución geográfi-

ca, 57.60 % radicaba en la Ciudad de México, 38 % en el Estado de México y 4.40 % en otros estados. De estos, 226 (63.30 %) compartía pruebas positivas con *Chenopodium álbum*, 189 (52.95 %) con *Salsola Kali* y 168 (47.05 %) con ambos (Figura 5).

Discusión

En nuestro estudio, un porcentaje importante de pacientes fue positivo al polen de *Prosopis* (27.78 %). En cuanto a la edad, predominó la población adulta (60.79 %) y 60.79 % de pacientes positivos fue del sexo femenino, resultados que rebasan el promedio de pruebas positivas en estudios nacio-

nales y que coinciden con los obtenidos en investigaciones internacionales.

La Guía Mexicana de Inmunoterapia (GUIMIT) recomienda incluir el polen de *Prosopis* en el panel de pruebas cutáneas; sin embargo, menos de 50 % de los alergólogos lo usa de rutina.⁴¹

Es importante tomar en cuenta la cosensibilización y la reactividad cruzada con otros pólenes para emplear una inmunoterapia adecuada.

Conclusión

De acuerdo con GUIMIT, el polen de *Prosopis* debe ser considerado en la actualidad por los alergólogos como uno de los que participan importantemente en enfermedades de etiología alérgica, sobre todo en estados con climas áridos, desde Baja California y Chihuahua hasta Oaxaca, y de Tamaulipas a Veracruz, donde se puede encontrar mayor abundancia por el tipo de clima.

Gran parte de la población estudiada radicaba en la Ciudad de México, donde la Red Mexicana de Aerobiología no dispone de un monitoreo de este polen. Por lo anterior y por la evidencia encontrada, sugerimos la inclusión del polen de *Prosopis*, ya que un porcentaje importante de pacientes se encuentra sensibilizado.

Hasta el momento se desconoce la prevalencia de alergia clínica al humo de mezquite; sin embargo, esta biomasa tiene relevancia clínica cuando se usa como combustible que ocasiona sensibilización y síntomas respiratorios, por lo cual considerar la posible alergia clínica al humo de mezquite o alergia oral puede ser de ayuda para el diagnóstico.

Por otro lado, es importante considerar el cruce antigénico con otras familias como las *Chenopodiaceas*, las cuales podrían dar falsos positivos o falsos negativos para la identificación del antígeno.

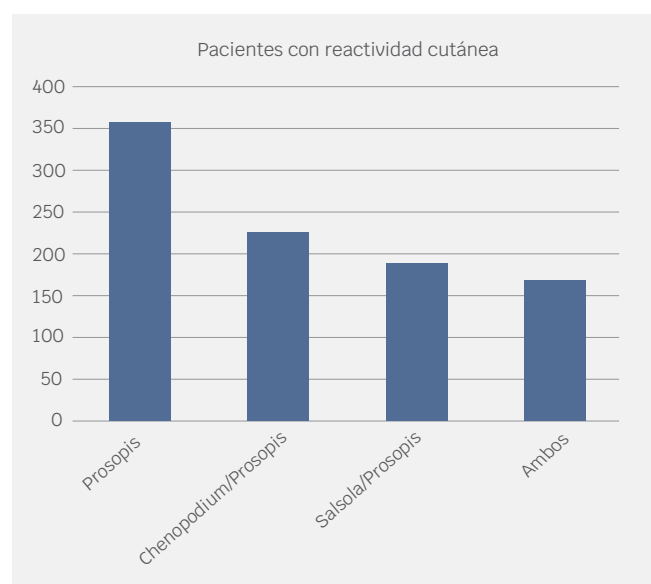


Figura 5. Asociación de pólenes con mayor cruce antigénico con *Prosopis* spp. (elaboración propia).

Referencias

- Peralta R, Valero A., Cadahía A. Polinosis en la historia. En: Polinosis II. Polen y alergia. Volumen II. España: Mra Ediciones; 2002. Disponible en: https://lap.uab.cat/aerobiologia/general/pdf/books/2005_Polinosis_2_Polen_y_alergia.pdf
- Rosas-Alvarado A, Bautista-Huerta M, Velázquez-Sámano G. Atlas de los pólenes alérgicos de mayor relevancia en México. Rev Alerg Mex. 2011;58(3):162-170. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-pdf-X0002515111345183>
- Ferré L, Eserverri JL. Polinosis y pediatría. En: Polinosis II. Polen y alergia. España: Mra Ediciones; 2002.
- Organización Meteorológica Mundial. Peligros climáticos que inciden en la salud. Organización Meteorológica Mundial; 2020. Disponible en <https://public.wmo.int/es/salud-p-%C3%BAblica>
- Terán LM. Alergia, pólenes y medio ambiente. Gac Med Mex. 2009;145(3):215-222. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2009/gm093f.pdf>
- Valero L, Picado C. Polinización y clima. En: Valero-Santiago AL, Cadahía-García A, editores. Polinosis. Polen y alergia. 2002:18-21. Disponible en: <https://studylib.es/doc/4428832/polinosis--polen-y-alergia>
- Polinosis [Internet]. México: Red Mexicana de Aerobiología/ Universidad Nacional Autónoma de México. c2020.
- Miralles-López JC. Polinosis una morbilidad en aumento: la importancia de los recuentos aerobiológicos en la práctica clínica. Rev Salud Ambient. 2015;15:12-64.
- Fonnegra R, Jiménez SL. Plantas medicinales probadas en Colombia. Colombia: Universidad de Antioquia; 2009.
- Savedra K, Rojas C, Delgado G. Características polínicas y composición química del polen apícola colectado en Cayaltí

- (Lambayeque-Perú). *Rev Chil Nutr.* 2013;40(1). DOI: 10.4067/S0717-75182013000100011
11. Brito F. Asma, polución y polinosis. *Alergol Inmunol Clin.* 2003;18 (número extraordinario 3):86-105.
 12. Killian S, McMichael J. The human allergens of mesquite (*Prosopis juliflora*). *Clin Mol Allergy.* 2005;2(1):8. DOI: 10.1186/1476-7961-2-8.
 13. Novey HS, Roth M, Wells I. Mesquite pollen—an aeroallergen in asthma and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;59(5):359-363. DOI: 10.1016/0091-6749(77)90018-5
 14. Bedolla-Barajas M, Valdez-López F, Arceo-Barba J, Bedolla-Pulido TR, Hernández-Colín D, Morales-Romero J, et al. Frecuencia de sensibilización a pólenes de la subclase Rosidae en pacientes con alergia respiratoria. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(4):327-335. DOI: 10.29262/ram.v61i4.7
 15. Larenas-Linnemann D, Michels A, Dinger H, Shah-Hosseini K, Mösges R, Arias-Cruz A, et al. Allergen sensitization linked to climate and age, not to intermittent-persistent rhinitis in a cross-sectional cohort study in the (sub)tropics. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:20. DOI: 10.1186/2045-7022-4-20
 16. Rocha-Estrada A, Alvarado-Vázquez MA, Foroughbakhch-Pournavab R, Hernández-Piñero JL. Polen atmosférico de importancia alergológica en el área metropolitana de Monterrey (Nuevo León, México), durante el periodo marzo 2003-febrero 2005. *Polibotánica.* 2009(28):191-212. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-27682009000200009
 17. Ramos L. Sensibilización a polen de *Platanus occidentalis* y *Ricinus communis* en pacientes del noreste de México con rinitis y asma atendidos en el servicio de alergia en el hospital universitario de Monterrey" Dr. José Eleuterio González". [Tesis de grado]. México: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2017. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/18105/1/15-17%20Lisette%20Ramos%20Valencia.pdf>
 18. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Hernández-Colín DD, Areválo-Cruz D. Prevalencias de sensibilización a aeroalérgenos más comunes en adultos mayores del occidente de México. *Rev Alerg Mex.* 2012;59(3):131-138. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/161/303>
 19. Alcalá-Padilla G, Bedolla-Barajas M, Kestler-Gramajo A, Valdez-López F. Prevalencias de sensibilización a alérgenos en niños escolares con asma que viven en la zona metropolitana de Guadalajara. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(2):135-142. DOI: 10.29262/ram.v63i2.184
 20. Rojas-Méndez IC, Arana-Muñoz O, López-García AI, Rivero-Yeverino D, Caballero-López CG, Papaqui-Tapia S, Camero-Martínez H, Vázquez Rojas E. Frecuencia de reactividad cutánea hacia antígenos inhalables en pacientes con cuadro clínico de enfermedad alérgica. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(1):7-12. DOI: 10.29262/ram.v64i1.185
 21. Calderón M. Centro Virtual de Cambio Climático de la Ciudad de México. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2020. Disponible en: http://www.cvcccm-atmosfera.unam.mx/sis_admin/archivos/aire_1_calderon_maricarmen.pdf
 22. Ibarra-Morales E, Fernández-Galán BS. El estudio del polen antiguo: problemas y estrategias en el laboratorio. 2012;15(1):62-66. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-888X2012000100006
 23. Grant-Smith, E. Sampling and identifying alelergenic pollens and molds. EE. UU.: American Academy of Allergy Asthma and Immunology; 1990.
 24. Garrido-Lestache S, Lahoz Navarro C. Gramíneas: aerobiología y polinosis en España. *Alergol Inmunol Clin.* 2003;18(3):7-23. Disponible en: <http://revista.seaic.org/octubre2003extraordinario/7-23.pdf>
 25. Flores-Hernández A, Trejo-Calzada R, Arreola-Ávila JG, García-Herrera G, Zárate-Valdez JL, Hernández-Herrera JA. Características agroecológicas de la población de mezquite (*Prosopis spp.*) en la región de San Juan de Guadalupe, Durango. *Revista Chapingo Serie Zonas Áridas.* 2007;VI(2):211-217. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=455545069009>
 26. Hussain MI, Shackleton RT, El-Keblawy A, Trigo-Pérez MM, González L. Invasive mesquite (*Prosopis juliflora*), an allergy and health challenge. *Plants (Basel).* 2020;9(2):141. DOI: 10.3390/plants9020141
 27. Rodríguez-Sauceda E, Rojo-Martínez G, Ramírez-Valverde B, Martínez-Ruiz R, Cong-Hermida MC, Medina-Torres SM, et al. Análisis técnico del árbol de mezquite. *Ra Ximhai.* 2014;10(3):173-193.
 28. Rzendowski J. Análisis de la distribución geográfica del complejo *Prosopis* (Leguminosae, Mimosidae) en Norteamérica. *Acta Bot Mex.* 1988;3:7-19. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/574/57400302.pdf>
 29. *Prosopis juliflora*. *Prodromus Systematis Naturalis Regni Vegetabilis.* 1825;2: 447. Disponible en: http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/info_especies/arboles/doctos/46-legum44m.pdf
 30. Harper SD, Cox R, Summers D, Butler W, Hagan L. Tobacco hypersensitivity and environmental tobacco smoke exposure in a pediatric population. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(1):59-61. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62357-5
 31. Cervantes M. Plantas de Importancia económica en zonas áridas y semiáridas de México. *Anais do X Encontro de Geógrafos da América Latina.* Brasil: Universidad de São Paulo; 2005.
 32. Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático [internet] Mexico: Usos y propiedades; 2020. Disponible en: <http://www2.inecc.gob.mx/publicaciones2/libros/72/usos.html>
 33. Ordman, D. The prosopis tree as a cause of seasonal hay fever and asthma in South Africa. *S Afr Med J.* 1950;33:12-14.
 34. Dousti F, Assarehzadegan M-A, Morakabati P, Khosravi GR, Akbari B. Molecular cloning and expression of Pro J 1: a new allergen of *prosopis juliflora* pollen. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2016;15(2):122-131.
 35. Al-Soqeer AA, Alsubaie QD, Motawei MI, Mousa HM, Ahmed M, Abdel-Salam AM. Isolation and identification of allergens and biogenic amines of *Prosopis juliflora* genotypes. *Electron J Biotechnol.* 2017;30:24-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0717345817300519>
 36. Dhyani A, Arora, N, Jain VK, Sridhara S, Singh BP. Immunoglobulin E (IgE)-mediated cross-reactivity between mesquite pollen proteins and lima bean, an edible legume. *Clin Exp Immunol.* 2007;149(3):517-524. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03446.x
 37. Ali-Sadeghi H, Khodadadi A, Amini A, Assarehzadegan M-A, Sepahi N, Zarinhadideh F. Pro j 2 is mesquite profilin: molecular characteristics nd specific IgE binding activity. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2015;33(2):90-98. DOI: 10.12932/AP0507.33.2.2015

38. Sussman G, Sussman A, Sussman D. Oral allergy syndrome. *CMAJ*. 2010;182(11):1210-1211. DOI: 10.1503/cmaj.090314
 39. More D, Whisman L, Whisman B, Jordan-Wagner D. Identification of specific IgE to mesquite wood smoke in individuals with mesquite pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):814-816. DOI: 10.1067/mai.2002.129034
 40. Johns RE, Lee JS, Agahian B, Gibbons HL, Reading JC. Respiratory effects of mesquite broiling. *J Occup Med*. 1986;28(11):1181-1185.
 41. Larenas-Linnemann D, Arias-Cruz A, Guidos-Fogelbach GA, Cid-del Prado ML. Alérgenos usados en las pruebas cutáneas en México. *Rev Alerg Mex*. 2009;56(2):41-47.
-

ORCID

Guillermo Velázquez-Sámano, 0000-0002-8247-4300; María de Lourdes Mendoza-Gertrudis, 0000-0002-3746-092X; Andrea Aída Velasco-Medina, 0000-0002-5215-1906, Alejandro Rosas-Alvarado, 0000-0002-9478-6707

Neuropsychiatric aspects of anti-NMDA receptor encephalitis

Aspectos neuropsiquiátricos de la encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA

Miguel Restrepo-Martínez,¹ Mariana Espinola-Nadurille,¹ Juan Carlos López-Hernández,² Victoria Martínez,¹ José Alberto Téllez-Martínez,¹ Paula Andrea Bustamante-Gómez,¹ Paola Bautista-Gómez,¹ Leo Bayliss,¹ Jesús Ramírez-Bermúdez¹

Abstract

Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis is a potentially lethal clinical entity that belongs to the group of antibody-mediated encephalitis against synaptic proteins. It shows IgG antibodies against the NR1 subunit of the NMDA receptor (NMDA-R), which have been associated with psychiatric and neurological symptoms that develop in stages in the course of the disease. The predominance of neuropsychiatric symptoms in the early stages of the disease results in an increased number of patients that search for psychiatric evaluation as their first contact with the health system. For this reason, it is vital for physicians to recognize this entity as an important differential diagnosis in their clinical practice because, despite the severity of this condition, more than 75 % of patients achieve a substantial recovery with appropriate and timely treatment. We present a review of the literature on this disease, with special emphasis on the neuropsychiatric aspects.

Key words: Neuropsychiatric symptoms; Autoimmune encephalitis; NMDA-R; Clinical presentation

Resumen

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor anti-N-metil-D-aspartato (NMDA) es una entidad clínica potencialmente letal perteneciente al grupo de las encefalitis mediadas por anticuerpos contra proteínas sinápticas. En esta se demuestran anticuerpos IgG contra el receptor de NMDA (NMDAr), asociados con síntomas psiquiátricos y neurológicos que se desarrollan por estadios en el curso de la enfermedad. El predominio de síntomas neuropsiquiátricos en las etapas tempranas provoca que un elevado porcentaje de pacientes busquen evaluación psiquiátrica como un primer contacto con el sistema de salud. Por esta razón, es vital que los médicos reconozcan esta entidad como un diagnóstico diferencial importante en la práctica clínica, puesto que, a pesar de la gravedad de esta condición, más de 75 % de los pacientes logra una recuperación sustancial con un tratamiento adecuado y oportuno. Presentamos una revisión de la literatura sobre esta enfermedad, con especial énfasis en los aspectos neuropsiquiátricos.

Palabras clave: Síntomas neuropsiquiátricos; Encefalitis autoinmune; NMDAr; Presentación clínica

¹Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez, Departamento de Neuropsiquiatría, Ciudad de México, México

²Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez, Departamento de Urgencias Neurológicas, Ciudad de México, México

Correspondencia: Miguel Restrepo-Martínez.
mrm87356@hotmail.com

Recibido: 15-08-2021
Aceptado: 16-08-2021
DOI: 10.29262/ram.v68i4.953

Introducción

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (anti-NMDAr) es una entidad clínica recientemente descrita, con un número creciente de casos reportados que señalan su importancia epidemiológica.¹ En esta se demuestran anticuerpos IgG contra la subunidad NR1 del NMDAr, que han sido asociados con la presentación de los síntomas neuropsiquiátricos característicos de la enfermedad.² Durante el primer mes del padecimiento, aproximadamente 90 % de los pacientes experimenta al menos cuatro de los seis grupos clínicos característicos: alteraciones de comportamiento o disfunción cognitiva, trastornos del habla, crisis epilépticas, trastornos del movimiento, compromiso del nivel de conciencia, síntomas autonómicos e hipoventilación.³

Aunque la encefalitis anti-NMDAr fue inicialmente descrita en mujeres jóvenes como un síndrome paraneoplásico asociado a teratomas ováricos, estudios subsecuentes han demostrado que también ocurre en hombres y niños, con y sin la presencia de una neoplasia concurrente.⁴ A pesar de la severidad de esta condición, más de 75 % de los pacientes logra una recuperación sustancial con el tratamiento adecuado y oportuno.⁵

El predominio de síntomas neuropsiquiátricos en etapas tempranas provoca que un elevado porcentaje de pacientes con encefalitis anti-NMDAr busquen evaluación psiquiátrica como un primer contacto con el sistema de salud.⁶ Por esto, es vital que los médicos psiquiatras y demás personal médico reconozcan esta entidad como un diagnóstico diferencial importante en los pacientes que se presentan por primera vez con síntomas neuropsiquiátricos complejos. Su identificación es el primer paso para instaurar un tratamiento dirigido a la enfermedad de forma oportuna.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica de la encefalitis anti-NMDAr, con énfasis en los siguientes temas: epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

Contexto histórico

La encefalitis por anti-NMDAr forma parte de un grupo de entidades inmunomediadas secundarias a la producción de anticuerpos contra proteínas sinápticas.⁷ Roberta Vitaliani *et al.*, en 2005, describieron cuatro mujeres jóvenes que desarrollaron síntomas neuropsiquiátricos agudos, crisis epilépticas, alteraciones de la memoria, disminución del nivel de conciencia e hipoventilación asociados a teratoma ovárico y cambios inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo (LCR).⁸ Posteriormente, Dalmau *et al.* identificaron la producción de anticuerpos contra el NMDAr en 12 pacientes con características clínicas similares. En este primer reporte se pensaba que la enfermedad correspondía a un fenómeno paraneoplásico asociado principalmente a teratomas ováricos y, por lo tanto, ocurría predominantemente en mujeres.⁹ No obstante, un año después Eker *et al.* reportaron el primer caso de encefalitis

anti-NMDAr en presencia de un teratoma testicular y seminoma metastásico.¹⁰ Más recientemente, se ha encontrado que la encefalitis por anti-NMDAr no es necesariamente un fenómeno paraneoplásico y puede ocurrir en ausencia de tumores, tanto en mujeres como hombres.¹¹

Epidemiología

Frecuencia de la enfermedad

El descubrimiento de la encefalitis anti-NMDAr es reciente, por lo cual su incidencia persiste indeterminada.¹¹ Sin embargo, con base en estudios recientes y en un incremento de los casos reportados mundialmente, es posible sospechar que se trata de una entidad relativamente frecuente.¹ Un estudio multicéntrico prospectivo realizado en el Reino Unido que identificó a 203 pacientes con encefalitis por diferentes causas, mostró que la encefalitis anti-NMDAr era la segunda etiología más frecuente de encefalitis autoinmune (después de la encefalomiелitis aguda diseminada) y la primera causa de encefalitis mediada por anticuerpo.¹² Entre septiembre de 2007 y febrero de 2011, el California Encephalitis Project evaluó a 716 pacientes diagnosticados con encefalitis. De los casos con etiología identificada, la encefalitis anti-NMDAr fue la forma más frecuente, aun por encima de enterovirus, virus herpes simple-1, virus de la varicela Zóster y virus del Oeste del Nilo.¹³

Características demográficas de los pacientes con encefalitis anti-NMDAr

Las personas que padecen encefalitis anti-NMDAr suelen ser jóvenes, con una edad media de presentación de 21 años.⁵ Sin embargo, el intervalo de edad de presentación comprende un espectro de edades amplio, desde los pocos meses de edad (el más joven de los pacientes hasta ahora estudiados tenía dos meses) hasta más de 85 años.^{5,11} En un estudio de cohorte, aproximadamente 40 % de los pacientes tuvo menos de 18 años de edad, mientras solo 5 % fue mayor de 45 años.⁵ Si bien existe una importante predilección hacia el sexo femenino (4:1), los hombres también pueden afectarse de forma relevante y corresponden a entre 25 y 30 % de los afectados.^{1,5} En población pediátrica, la media de edad es de aproximadamente los 8 años y la relación de los sexos es de 1:1.¹⁴

Factores desencadenantes de la enfermedad

Aunque la encefalitis anti-NMDAr fue descrita como un síndrome paraneoplásico asociado a teratomas ováricos, estudios subsecuentes demostraron que también ocurre en hombres y niños, con y sin evidencia de una neoplasia concurrente.¹⁵ Cerca de 50 % de las mujeres jóvenes con encefalitis anti-NMDAr tiene un teratoma ovárico que contiene tejido nervioso indiferenciado. En niños y hombres, la frecuencia de tumores es menor y la histología distinta.⁵ Tanto hombres y mujeres mayores de 45 años que presentan un tumor mues-

tran una mayor asociación a carcinoma.^{5,15}

Teratoma de ovario

Cerca de la mitad de las mujeres jóvenes con encefalitis anti-NMDAr presenta un teratoma ovárico demostrable, que contiene tejido nervioso indiferenciado.⁵ Los antígenos liberados por estas células tumorales son capturados por las células presentadoras de antígeno, luego procesadas y presentadas a las células B en los ganglios linfáticos, donde inician la producción de anticuerpos. Al cruzar la barrera hematoencefálica o llegar al cerebro vía plexos coroideos, las células B se someten a una reestimulación y maduran hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos.¹⁶ Estas células plasmáticas tienen vidas media largas y un papel primordial en la patogénesis y en las manifestaciones clínicas de la enfermedad.¹⁷ Se ha demostrado que una alta concentración de anticuerpos en el LCR por meses o años después de la recuperación clínica.¹⁶

Encefalitis herpética

Por otra parte, la encefalitis por el virus del herpes simple (VHS) se ha descrito como otro disparador frecuente de las encefalitis autoinmunes.¹⁸ Aproximadamente 20 % de los pacientes con encefalitis por VHS desarrollan anticuerpos contra el NMDAr. Estos pacientes pueden ser diagnosticados como una secuela de la infección viral y, de ser identificados, tienen una menor tasa de respuesta al tratamiento.¹⁸ Cabe señalar que en más de la mitad de los casos puede no encontrarse ningún disparador de la enfermedad.¹¹

Fisiopatología de las alteraciones neuropsiquiátricas

Interacción anticuerpo-receptor

El NMDAr está compuesto por cuatro subunidades (dos subunidades GluN1 y dos subunidades GluN2) y actúa como receptor ionotrópico, tanto a nivel presináptico como post-sináptico. Las subunidades GluN1 están siempre presentes, mientras que el tipo de subunidad GluN2 (A,B, C, D) varía de acuerdo con la región cerebral, la localización sináptica o extrasináptica y la etapa del desarrollo cerebral.¹⁹ Si bien el NMDAr tiene un papel crucial en los mecanismos de plasticidad sináptica necesarios para el aprendizaje, la memoria y la cognición, también se ha relacionado con procesos de excitotoxicidad y muerte neuronal.²⁰ Un estado de hiperfunción y regulación a la alta del NMDAr se puede asociar a actividad epiléptica,²¹ mientras que la hipofunción o inhibición de este receptor puede estar asociada a psicosis.²²

En la encefalitis anti-NMDAr, los anticuerpos van dirigidos específicamente contra una región extracelular de la subunidad GluN1.^{16,17,18,19,20,21,22,23} Estos tienen efectos patogénicos demostrados, tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*, que resultan en un síndrome potencialmente reconocible.¹⁶ Estas características los diferencian de los anticuerpos descritos en una amplia variedad de procesos (lupus eritematoso

sistémico, neurodegeneración, procesos víricos, entre otros), en los que la diana son las subunidades GluN2.²⁴ Estos anticuerpos no se asocian a ningún síndrome clínico específico y su valor clínico es incierto en la mayoría de los casos.²⁵

Antagonistas del receptor NMDA como un modelo farmacológico

Los pacientes con encefalitis anti-NMDAr desarrollan un síndrome que evoluciona en estadios semejantes a los observados con la administración de antagonistas no competitivos del NMDAr, como fenilciclidina o ketamina.¹⁶ A continuación, planteamos dos escenarios mostrando las semejanzas entre estas dos entidades:

- A bajas dosis, los antagonistas no competitivos del NMDAr producen alteraciones sensorio-perceptivas (ilusiones), ideas paranoides y de referencia, además de déficits en el desempeño de las funciones ejecutivas.²⁶ Clínicamente, esto corresponde con la presentación prominente de síntomas neuropsiquiátricos en etapas iniciales o residuales de encefalitis anti-NMDAr y en formas leves de la misma.
- A dosis más altas de fenilciclidina o ketamina puede presentarse psicosis, agitación, alteraciones de la memoria, comportamientos estereotipados y poca respuesta al dolor.²⁷ Finalmente, a dosis muy altas suele desarrollarse anestesia disociativa, estados de catatonía y coma.²⁸ Estos efectos corresponden con las formas graves de la encefalitis anti-NMDAr caracterizados por discinesias, respuestas paradójicas, catatonía y disfunción autonómica.¹⁶

No obstante, algunos autores buscan refutar el constructo de la encefalitis anti-NMDAr como una hipofunción global del NMDAr mediante modelos que demuestran hiperfunción del receptor durante etapas tempranas de la enfermedad, para luego alcanzar un estado de hipofunción global. En este caso, los anticuerpos pueden actuar como agonistas o antagonistas del NMDAr y provocar un cambio de señalización en los sitios con mayor actividad del receptor, explicando ciertas características clínicas de la enfermedad que no logran ajustarse en forma satisfactoria al modelo de hipofunción global del NMDAr, por ejemplo, las crisis epilépticas, las discinesias y la catatonía.²⁹

Alteraciones neuroanatómicas relevantes para entender la presentación neuropsiquiátrica

La encefalitis anti-NMDAr se asocia a anomalías observables en los estudios de resonancia magnética. Un 50 % de los pacientes cursa con hiperintensidades en la secuencia FLAIR en regiones elocuentes para la regulación del comportamiento: lóbulo temporal medial (amígdala e hipocampo), ínsula, ganglios basales, corteza del cíngulo y corteza frontal.^{2,30} Estas estructuras se asocian a procesos cognitivos y emocionales, así como a la regulación del comportamiento

en general, lo cual es clave para entender la formación de síntomas psiquiátricos prominentes en esta enfermedad³¹ (Figura 1). Algunos fenómenos, como la catatonía, son difíciles de explicar como resultado de anomalías focales de la anatomía cerebral, por lo cual se proponen modelos de desequilibrio entre la vía directa y la vía indirecta en los circuitos frontoestriatales.³² En estos modelos, la internalización del receptor NMDA que resulta de la acción de los anticuerpos genera una desactivación de neuronas GABAérgicas en el estriado, lo cual, a su vez, provoca disregulación de la liberación de dopamina y de las proyecciones glutamatérgicas del tálamo.³² En el largo plazo, el daño hipocampal estructural se asocia a secuelas cognitivas, en particular mnésicas.³³

Manifestaciones clínicas

La encefalitis anti-NMDAr suele instaurarse de forma subaguda, comprometiendo diferentes dominios sintomáticos en un espectro amplio de gravedad.³⁴ Las manifestaciones neu-

ropsiquiátricas ocurren en etapas iniciales de la enfermedad en la mayoría de los casos, pudiendo semejar un trastorno mental primario.^{35,36,37,38}

Se ha propuesto una presentación clínica por estadios, que Maneta *et al.* dividen en temprano, medio y tardío⁶ (Cuadro 1). Muchos pacientes comienzan con un cuadro prodrómico pseudoviral con cefalea o fiebre; en una serie de 100 individuos con encefalitis, en las semanas previas a la presentación, 86 % tuvo cefalea, fiebre o síntomas semejantes a los de una infección viral.⁴ Graus, Dalmau *et al.*³ dividen las manifestaciones clínicas de los pacientes con encefalitis anti-NMDAr en seis dominios clínicos que se describirán a continuación, con especial énfasis en las manifestaciones neuropsiquiátricas:

Disfunción cognitiva o comportamiento anormal

Cerca de 80 % de los pacientes con encefalitis anti-NMDAr desarrolla síntomas psiquiátricos prominentes,⁴ incluyendo

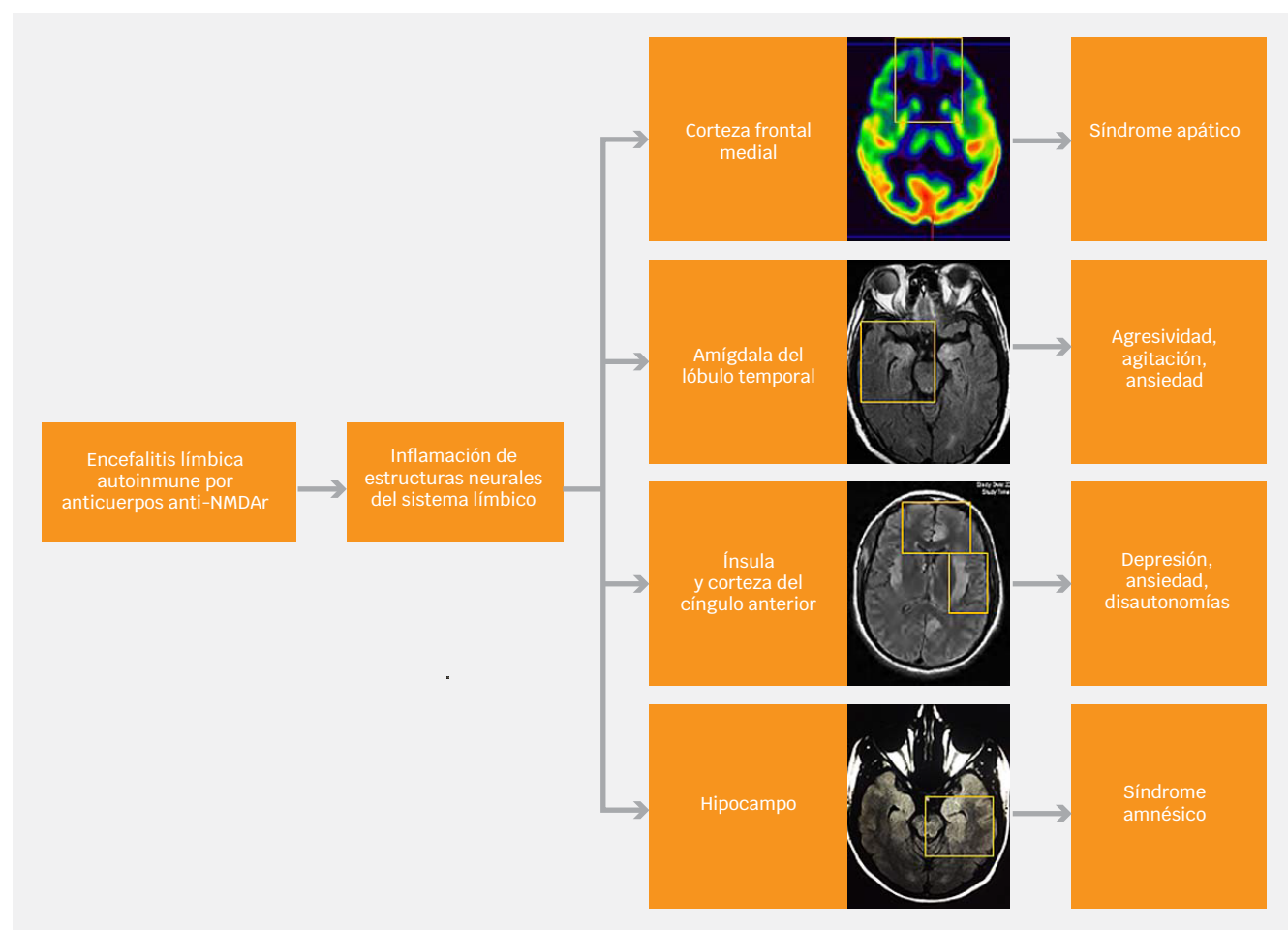


Figura 1. Alteraciones neuroanatómicas relevantes para entender la presentación neuropsiquiátrica en pacientes con encefalitis anti-NMDAr.^{28,29}

Cuadro 1. Estadios clínicos de la encefalitis anti-NMDAr^{6,11}

| Estadio | Características clínicas |
|--------------|---|
| Temprano | Semana 1: pródromo viral con cefalea y fiebre |
| Medio | Semana 1-3: síntomas neuropsiquiátricos como ideas delirantes, alucinaciones, manía, agitación, cambios en el discurso, desorganización (frecuente crisis epilépticas). |
| Tardío | Semanas a meses: complicaciones neurológicas como crisis epilépticas, trastornos del movimiento, disautonomía, hipoventilación central. |
| Recuperación | Meses a años: se da en un orden inverso al visto durante la instauración de la enfermedad. |
| Residual | Déficits a largo plazo: disfunción ejecutiva, impulsividad, desinhibición, trastornos del sueño. |

ansiedad, irritabilidad, agresividad, insomnio, paranoia, alucinaciones visuales o auditivas, desinhibición sexual, manía, depresión, psicosis y catatonía.^{4,39,40} En ambos sexos, los síntomas psiquiátricos son las manifestaciones iniciales más frecuentes, 54 % en hombres y 67 % en mujeres.³⁹ La presencia de estos síntomas hace que la mayoría de los pacientes, 62 % en algunas cohortes, sean referidos a servicios psiquiátricos durante los primeros días de la enfermedad.⁴¹

Los síntomas psicóticos se han descrito como “profundamente fragmentados”, con ideas delirantes pobremente sistematizadas, cuando se comparan con los encontrados en personas con trastornos psicóticos.³⁵ Un estudio reportó que aproximadamente 20 % de los pacientes con alteraciones comportamentales nunca desarrollan síntomas psicóticos.⁴² A diferencia de los pacientes con el primer episodio de psicosis (PEP), las personas con encefalitis anti-NMDAr son predominantemente mujeres jóvenes, incluso menores de 18 años, que reportan altas tasas de agitación, agresividad y catatonía.^{42,43,44} adicionalmente, pueden verse otras presentaciones como risa o llanto patológico, predominio de alucinaciones visuales e inicio rápido de déficit mnésico, escasamente reportado en sujetos con primer episodio de psicosis.^{42,45}

La catatonía parece ser un síndrome que puede ayudar en la identificación temprana de la encefalitis anti-NMDAr. Recientemente, Warren *et al.* reportaron que aproximadamente 32 % de los paciente presentó catatonía durante el curso de la enfermedad.⁴² Sin embargo, en estudios prospectivos con uso sistemático de instrumentos específicos se ha reportado una frecuencia más alta (72 %) de catatonía, la cual, en la mayoría de casos, se puede asociar con *delirium*.⁴⁶ Interesantemente, la catatonía puede fluctuar entre una agitación psicomotriz grave y periodos de retraimiento, estupor y mutismo.^{42,47} El reconocimiento de síntomas catatónicos asociados a síntomas de *delirium* (fluctuación) podría ayudar a sospechar esta entidad, evitando que se catalogue como una psicosis primaria, lo que habitualmente retrasa el tratamiento.

Aunque los síntomas psiquiátricos aislados son raros (aproximadamente en 4 %), pueden ocurrir al inicio de la

enfermedad o durante recaídas y suelen corresponder a ideas delirantes, alteraciones afectivas (usualmente manía) y agresividad.⁴³ En un estudio que incluyó a 23 pacientes con síntomas psiquiátricos aislados, 74 % presentaba ideas delirantes, 43 % alucinaciones auditivas o visuales, 57 % agresividad y 70 % un componente afectivo. Un reporte de caso demostró que los síntomas psiquiátricos sin compromiso neurológico pueden persistir por 14 años.⁴⁸ Interesantemente, 83 % de los pacientes con episodios psiquiátricos aislados durante el curso de esta enfermedad tuvo buen pronóstico con respuesta a inmunoterapia y resección tumoral.⁴⁸

La disfunción cognitiva también se ha descrito como síntoma de presentación,⁴⁰ incluyendo la presencia de dificultades en memoria de corto plazo y concentración. Sin embargo, estos síntomas no han sido tomados en cuenta para ser parte de los criterios diagnósticos, dada la dificultad para valorarse en los pacientes con psicosis o agitación.³ Otros autores han observado que los individuos con encefalitis anti-NMDAr pueden manifestar alteraciones en la percepción del tiempo.⁴⁹ Los síndromes afásicos como presentación inicial de esta enfermedad también ha sido reportada.⁵⁰

Alteraciones del habla

Las anomalías del habla suceden hasta en 70 % de los pacientes. Algunos presentan presión del habla (*pressured speech*) en fases tempranas de la enfermedad, aunque característicamente el discurso disminuye de forma progresiva hasta llegar al mutismo.^{2,42}

Crisis epilépticas

Las crisis epilépticas pueden presentarse en la fase aguda en 80.7 % de los pacientes y suelen ser más frecuentes en hombres.^{51,52} Estas crisis pueden ser únicas en 19 %, repetidas en 30 % o, incluso, llevar a estatus epiléptico en 25 %. La presencia de tumor se asoció a la posibilidad de recurrencia de las crisis, desarrollo de estado epiléptico, coma e ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI). No obstante, generalmente los pacientes se encuentran libres de crisis a lo largo de dos años de seguimiento.⁵¹

Trastornos del movimiento

Las alteraciones del movimiento pueden variar en gravedad, desde discinesias orolinguales hasta el mantenimiento de posturas anormales y opistótonos; las más frecuentes son las discinesias orofaciales, si bien también se han documentado movimientos coreicos, balismo, atetosis, rigidez y miorritmia.³⁹ Kleinig *et al.* describieron movimientos repetitivos y cuasirrítmicos de músculos deglutorios y de las extremidades, que persisten durante periodos de ausencia de respuesta al medio, los cuales consideraron característicos de la enfermedad.⁵³

Alteración del nivel de conciencia

En los pacientes puede presentarse todo el espectro de trastornos del estado de conciencia, desde somnolencia y estupor hasta coma. Es relevante señalar que también pueden no presentarse y solo existir fallas cognitivas. Los episodios de agitación pueden alternarse con estados catatónicos y el cuadro clínico puede evolucionar hacia el coma.²

Disfunción autonómica e hipoventilación central

Las alteraciones autonómicas como hipertermia, taquicardia, sialorrea, fluctuaciones de la presión arterial y bradicardia pueden presentarse con distintas frecuencias y etapas de la enfermedad; 50 % de los pacientes necesita soporte ventilatorio mecánico debido a hipoventilación central.⁵

Si bien los síntomas cognitivos y comportamentales son las manifestaciones iniciales más frecuentes en los adultos, en los niños suelen presentarse predominantemente con síntomas neurológicos (crisis epilépticas, movimientos anormales). Las alteraciones mnésicas, estatus epiléptico, hipoventilación central, alteraciones del sueño y neumonía se han observado con mayor frecuencia en los adultos, lo cual se correlaciona con un peor pronóstico en esta población.^{14,54}

Diagnóstico

En año 2016, Graus *et al.* desarrollaron un procedimiento clínico para el diagnóstico de las encefalitis autoinmunes, orientado a seleccionar a los pacientes de tal forma que reciban tratamiento oportunamente. Estos criterios incluyen diferentes niveles de certeza (posible, probable y definitiva) para diferentes entidades inmunomediadas, incluyendo la encefalitis anti-NMDAr. Este abordaje considera una encefalitis autoinmune y antiNMDAr probable cuando los pacientes cumplen los criterios clínicos y paraclínicos expuestos en el Cuadro 2. El diagnóstico de encefalitis anti-NMDAr es definitivo en presencia de uno o más de los seis grupos mayores de síntomas y la demostración de anticuerpos IgG anti-GluN1 en LCR, considerando la exclusión razonable de otros trastornos.³

En el contexto de un cuadro clínico compatible, algunos estudios paraclínicos comúnmente disponibles pueden apoyar el diagnóstico de encefalitis anti-NMDAr. La imagen por resonancia magnética (IRM) cerebral puede demostrar

hiperintensidades en la secuencia FLAIR en el lóbulo temporal medial, ínsula, tallo cerebral, ganglios basales o corteza (Figura 2). Ahora bien, hasta 50 % de los pacientes puede tener IRM normal.²

El electroencefalograma (EEG) es anormal en la mayoría de los pacientes (en 85 a 90 %); no obstante, sus hallazgos suelen ser inespecíficos (actividad lenta y desorganizada). En algunos casos, los registros pueden mostrar actividad epiléptica focal o generalizada.² Treinta por ciento de los pacientes con encefalitis anti-NMDAr presenta un patrón conocido como *delta brush* extremo (*extreme delta brush*), asociado a cuadros clínicos más graves y prolongados^{55,56} (Figura 3).

El análisis del LCR es anormal en 80 % de los pacientes al inicio de la enfermedad y cerca de 90 % en etapas posteriores.^{2,57} Este porcentaje podría ser menor: una revisión sistemática de casos reportados estimó que solo 58 % de los pacientes presentaba LCR anormal.¹ En las fases iniciales de la enfermedad, los estudios de rutina del LCR pueden ser normales, salvo por la presencia de anticuerpos anti-NMDAr. Espinola Nadurille *et al.*, reportan que la presencia de LCR no inflamatorio representa retraso en el diagnóstico correcto y en el inicio de tratamiento inmunomodulador.⁵⁸

La tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG PET) debe ser considerada para el diagnóstico de encefalitis límbica cuando la IRM resulta ser normal.³ En la encefalitis anti-NMDAr puede mostrar metabolismo cerebral con gradiente frontooccipital disminuido en regiones mediales de los lóbulos occipitales.⁵⁹ La utilización de esta herramienta ha sido defendida por algunos autores puesto que puede ser útil para el diagnóstico y en la búsqueda de tumores asociados. Si bien la detección del anticuerpo anti-NMDAr en el LCR es el biomarcador de elección, el hipometabolismo occipital medial puede ayudar en el abordaje y seguimiento de los pacientes⁵⁹ (Figura 4). La Figura 5 resume cómo realizar el procedimiento diagnóstico de los pacientes con sospecha de encefalitis anti-NMDAr.

Presencia de anticuerpos anti-NMDAr en pacientes con síntomas psiquiátricos

El advenimiento de encefalitis anti-NMDAr ha significado un cambio en la forma de llevar a cabo el diagnóstico de los pacientes que se presentan a los servicios médicos con síntomas psicóticos, alteraciones del comportamiento y síntomas catatónicos de instauración aguda o subaguda. Estos pacientes son abordados inicialmente por el servicio de psiquiatría y es solo ante el desarrollo de crisis epilépticas o discinesias que se advierte la posibilidad de encefalitis.⁶ Sin embargo, aproximadamente 4 % de los casos de encefalitis anti-NMDAr puede presentarse con síntomas psiquiátricos aislados.⁴⁸

Algunos autores han recomendado la medición de anticuerpos anti-NMDAr en pacientes con manifestaciones psiquiátricas.^{60,61,62} Maneta *et al.* propusieron factores clave para considerar la posibilidad de encefalitis anti-NMDAr en un

Cuadro 2. Describe los criterios diagnósticos que se deben cumplir para los diferentes grados de certeza (probable o definida) de la encefalitis antirreceptor NMD3

Encefalitis anti-receptor NMDA probable

1. Inicio rápido (menor a tres meses) de al menos cuatro de los siguientes seis grupos principales de síntomas:
 - Comportamiento anormal o disfunción cognitiva.
 - Disfunción del habla (habla apresurada, reducción verbal, mutismo).
 - Crisis epilépticas.
 - Trastorno del movimiento, discinesias o rigidez / posturas anormales.
 - Disminución del nivel de conciencia.
 - Disfunción autonómica o hipoventilación central.
2. Al menos uno de los siguientes resultados de estudios de laboratorio:
 - EEG anormal (enlentecimiento focal o difuso, actividad desorganizada, actividad epiléptica o *extreme delta brush*”).
 - LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales.
3. El diagnóstico también puede realizarse en presencia de tres de los grupos de síntomas anteriores, acompañados de un teratoma sistémico.
4. Excluir de historia reciente de encefalitis por virus herpes simple o virus de la encefalitis Japonesa B, los cuales pues resultar en recaída de síntomas neurológicos recurrentes mediados por el sistema inmunitario.

Encefalitis antirreceptor NMDA definida

1. El diagnóstico se puede realizar en presencia de uno o más de los seis grupos principales de síntomas y anticuerpos IgG anti-GluN1; si solo se dispone de suero, deben incluirse pruebas de confirmación (por ejemplo, neuronas vivas o inmunohistoquímica tisular, además del ensayo basado en células).
2. Excluir historia reciente de encefalitis por virus herpes simple o virus de la encefalitis japonesa B, los cuales pues resultar en recaída de síntomas neurológicos recurrentes mediados por el sistema inmunitario

EEG = electroencefalograma, LCR = líquido cefalorraquídeo.

primer episodio de psicosis: sexo femenino, pródromo de síntomas gripales, psicosis y catatonía de inicio súbito, crisis epilépticas, presencia de malignidad, disfunción autonómica grave y empeoramiento de síntomas con el uso de antipsicóticos.⁶

Diagnóstico diferencial

La encefalitis anti-NMDAr puede presentarse en la práctica clínica de neurólogos o psiquiatras, por lo que los diagnós-

ticos diferenciales de esta condición transitan en el campo de ambas especialidades. En las etapas tempranas de la enfermedad, las alteraciones conductuales llevan a que los diagnósticos diferenciales psiquiátricos sean los primeros en considerarse.^{40,63}

El diagnóstico de primer episodio psicótico es el diagnóstico inicial más común reportado en la literatura en presencia de delirios, alucinaciones o manifestaciones ca-

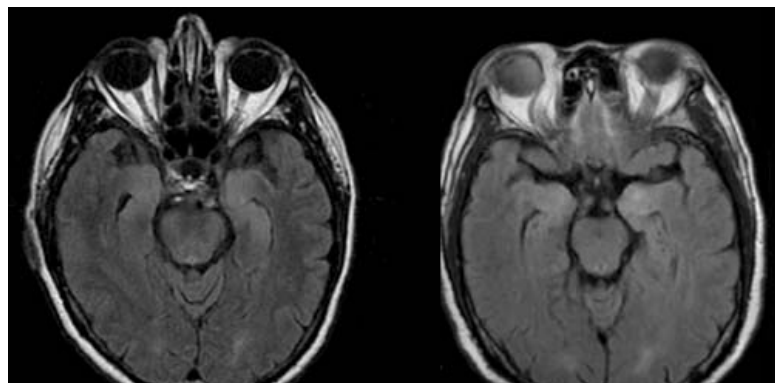


Figura 2. Imagen de resonancia magnética cerebral en secuencia T2 FLAIR con cortes axiales a nivel del lóbulo temporal medial. Se observa incremento bilateral en la intensidad de señal de las cabezas de los hipocampos. Mujer de 22 años, con diagnóstico de encefalitis anti-NMDAr definitiva.



Figura 3. EEG con patrón *extreme delta brush*. Montaje bipolar longitudinal doble banana, filtro de baja 1 Hz (0.3 CT), filtro de alta 50 Hz, filtro de Notch 60 Hz. Sensibilidad en 7 μ V/mm. El estudio pertenece a una mujer de 16 años con cuadro grave de encefalitis anti-NMDAr.

tatónicas. La presencia de rigidez y alteración del estado de consciencia es frecuente en los pacientes con encefalitis anti-NMDAr y puede confundirse con síndrome neuroléptico maligno, especialmente cuando se han prescrito neurolépticos.^{35,40} Los diagnósticos diferenciales neurológicos incluyen encefalitis viral, vasculitis del sistema nervioso central, además de otras formas de encefalitis autoinmunes. Las discinesias o movimientos estereotipados pueden confundirse con crisis epilépticas y, en ocasiones, pueden ser diagnosticados como un estado epiléptico.^{40,63}

Búsqueda de tumores

Los pacientes con diagnóstico de encefalitis anti-NMDAr deben ser evaluados para detectar tumores al inicio de la enfermedad. Si el cribado tumoral inicial es negativo, se recomienda el seguimiento durante un plazo de dos a tres años, particularmente en mujeres jóvenes.¹¹ Para la búsqueda de neoplasias ováricas se recomienda el uso de ultrasonido transvaginal, seguido preferentemente de IRM o tomografía abdominopélvica. Si se sospechan neoplasias en hombres es recomendable el uso de ultrasonido o de tomografía abdominopélvica.^{5,11}

Tratamiento encefalitis anti-NMDAr

Aún no existen guías para el tratamiento de la encefalitis anti-NMDAr. Las decisiones respecto a este deben ser individualizadas, teniendo en cuenta la edad del paciente, la presencia o ausencia de tumor y la gravedad de la enfermedad.³⁹ Estas intervenciones están basadas en estudios observacionales y en la experiencia clínica de grupos de expertos. Las recomendaciones sugeridas por los grupos expertos estratifican el tratamiento en primera y segunda línea. El tratamiento de primera línea involucra el uso temprano de bolos de metilprednisolona (1 g) vía intravenosa durante cinco días (en adultos), asociado con inmunoglobulina humana (2 g/kg dosis total) vía intravenosa o terapia de recambio plasmático (cinco sesiones).⁶⁴ La resección quirúrgica del tumor, cuando está presente, se considera el tratamiento definitivo de la enfermedad y debe ser acompañado de intervenciones inmunomoduladoras.⁵ De no obtener una respuesta favorable, se recomienda terapia inmunosupresora de segunda línea con rituximab, ciclofosfamida o su combinación.⁵¹ Una conducta cada vez más utilizada, no solo en casos graves, sino de forma sistemática en todos los pacientes, es la adición de rituximab en la terapia de primera línea orientado a la disminución del riesgo de recurrencias a largo plazo.⁵

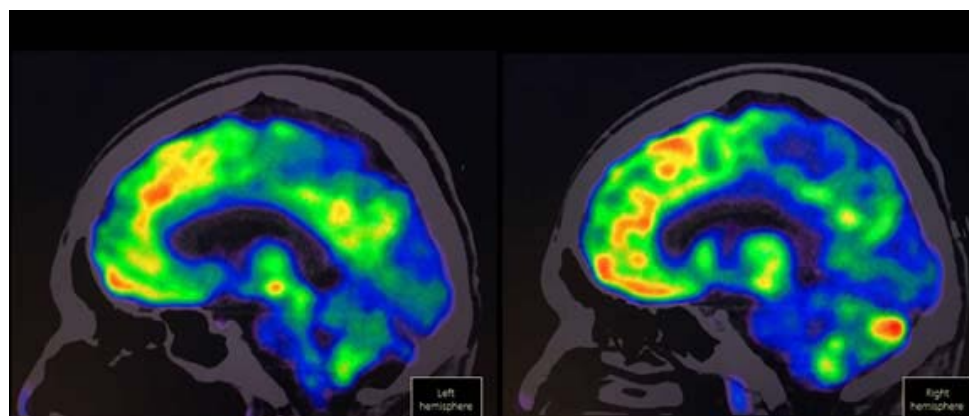


Figura 4. 18-FDG PET en un hombre de 37 años con encefalitis anti-NMDAr definitiva, manifestada por cuadro clínico de predominio psicótico con síntomas nihilistas y catatónicos, quien muestra hipometabolismo occipital medial.

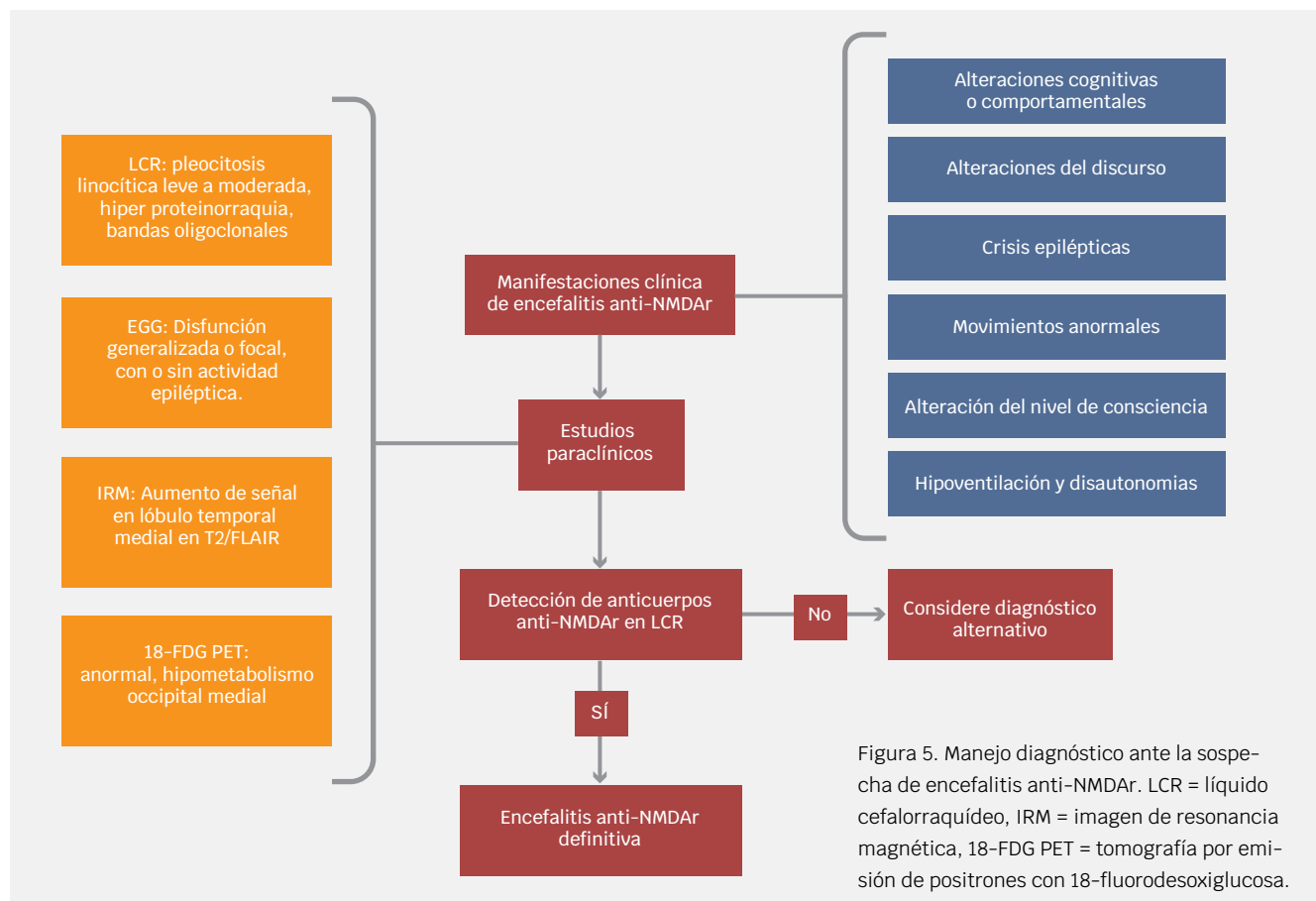


Figura 5. Manejo diagnóstico ante la sospecha de encefalitis anti-NMDAr. LCR = líquido cefalorraquídeo, IRM = imagen de resonancia magnética, 18-FDG PET = tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa.

Tratamiento de síntomas neuropsiquiátricos

La literatura es escasa en cuanto al manejo de los síntomas neuropsiquiátricos de estos pacientes. Frecuentemente se describen como resistentes al tratamiento y existe la necesidad de utilizar múltiples psicotrópicos. Ante la presencia de síntomas psicóticos se ha reportado el uso tanto de antipsicóticos típicos como atípicos.^{35,40,65} Los antipsicóticos típicos, especialmente los de mayor bloqueo D2 (haloperidol), pueden causar acatisia, distonía, temblor y empeorar la agitación, además de su potencial para precipitar un síndrome neuroléptico maligno.^{66,67} En casos de agitación severa, ha sido reportado el uso de benzodiazepinas y antipsicóticos de segunda generación con diferentes tasas de éxito.⁶⁵

En cuanto a los síntomas afectivos, los estabilizadores de ánimo como el litio y el ácido valproico han sido utilizados para el manejo de los síntomas maniformes: el ácido valproico podría ser de mayor beneficio por provocar sedación y podría ser de utilidad en el tratamiento y profilaxis de crisis epilépticas.^{36,56} En casos de insomnio, las benzodiazepinas, la trazodona, la melatonina y la clonidina son prescritas con relativa frecuencia.⁶⁵

Ante los síntomas catatónicos, las benzodiazepinas permanecen como la primera línea. El uso de antipsicóticos en

este subgrupo de pacientes continúa siendo controversial, especialmente cuando se trata de antipsicóticos típicos.⁶⁸ En los casos con respuestas inadecuadas o parciales a otras opciones de tratamiento, la terapia electroconvulsiva (TEC) ha tenido buenos desenlaces en relación con los síntomas catatónico, psicóticos y afectivos.⁶⁹ La TEC debe garantizarse en los pacientes que se presentan con catatonia maligna o refractaria a otras modalidades terapéuticas. De igual forma, la TEC ha resultado efectiva en diferentes reportes de casos en pacientes críticos con estados epilépticos refractarios, además de utilizar ketamina.^{65,70}

Evolución y pronóstico

Globalmente el pronóstico es favorable en los pacientes con encefalitis anti-NMDAr que responden a manejo inmunomodulador de primera línea, así como en aquellos con inicio temprano del tratamiento de segunda línea.^{5,71} El curso de la recuperación sigue un orden inverso a la presentación de los síntomas. Primero se presenta reemergencia del coma junto con la estabilización de las funciones autonómicas, disminución del requerimiento de soporte ventilatorio y el cese de los trastornos del movimiento. A medida que la recuperación avanza, el nivel de consciencia y la interacción con el medio

mejoran.^{5,11} Los síntomas cognitivos, relacionados con la interrupción de las funciones ejecutivas (atención, planeación y memoria de trabajo) y del comportamiento social (impulsividad, apatía y desinhibición) suelen ser los últimos en mejorar.^{72,73} Luego del tratamiento y en la fase de recuperación, los pacientes pueden ser monitoreados periódicamente en su nivel de funcionalidad y cognición para la detección de recaídas. Los anticuerpos pueden seguir detectándose en el LCR durante meses después del cuadro agudo y no deben utilizarse aisladamente para decidir manejo con inmunoterapia a largo plazo.^{4,74}

El inicio precoz de la inmunoterapia y la ausencia de ingreso a unidades de cuidados intensivos son de buen pronóstico.⁷⁵ No obstante, existe un riesgo estimado de recidiva de 10 a 25 % incluso años después de la resolución del primer episodio.⁵ Este riesgo es mayor en los pacientes en quienes no se detectan tumores o en quienes reciben inmunoterapia de forma tardía. En caso de recidiva, el manejo terapéutico debe ser similar al del primer episodio, en el entendido que los cuadros de recaída suelen ser de menor gravedad que los primeros episodios, predominando los síntomas cognitivos.⁵

Conclusiones

A una década del descubrimiento de la encefalitis anti-NMDAR y la publicación de la primera serie de 100 casos,⁶³ podemos concluir lo siguiente:

- A pesar del desconocimiento exacto de la frecuencia de la enfermedad, se sabe que ocupa una prevalencia alta entre las encefalitis.^{12,13}

- El debut con síntomas neuropsiquiátricos requiere una alta sospecha clínica que se fortalece con la realización de una historia clínica detallada y con el soporte de auxiliares diagnósticos como análisis de citoquímico y citológico de líquido cefalorraquídeo, realización de IRM, EEG y, cuando sea posible, 18-FDG PET para evitar la equivocación de clasificar el caso como una psicosis primaria. La utilización de neuroimagen estructural y citoquímico de LCR como únicos paraclínicos no descarta la enfermedad, ya que ambos estudios pueden ser normales en un porcentaje considerable de pacientes.^{2,51}
- En caso de un cuadro de encefalitis en donde no se compruebe el origen infeccioso, se debe pensar en esta entidad y ofrecer inmunoterapia a pesar de no contar con el estudio de anticuerpos anti-NMDAR o, bien, si la obtención de resultados de estos es tardada.³
- Principalmente en mujeres adolescentes y adultas jóvenes debe descartarse, por los medios indicados, la presencia de teratoma ovárico, y en caso de encontrarse se debe proceder a su resección inmediata.³
- Las manifestaciones de la enfermedad llaman a la colaboración inter y multidisciplinaria de disciplinas dentro la medicina general, medicina interna, ginecología, inmunología, neuropsicología y especialmente de especialidades y subespecialidades de la psiquiatría y neurología. Lo anterior apoyaría tanto el diagnóstico temprano como el tratamiento óptimo del episodio de encefalitis, así como la rehabilitación en caso de secuelas.

Referencias

1. Zhang L, Wu M-Q, Hao Z-L, Chiang SMV, et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic review of reported cases. *Epilepsy Behav.* 2017;68:57-65.
2. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):63-74. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2
3. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9
4. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1091-1098. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2
5. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):157-165. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1
6. Maneta E, Garcia G. Psychiatric manifestations of anti-NMDA receptor encephalitis: neurobiological underpinnings and differential diagnostic implications. *Psychosomatics.* 2014;55(1):37-44. DOI: 10.1016/j.psym.2013.06.002
7. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med.* 2018;378(9):840-851. DOI: 10.1056/NEJMra1708712
8. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2005;58(4):594-604. DOI: 10.1002/ana.20614
9. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007;61(1):25-36. DOI: 10.1002/ana.21050
10. Eker A, Saka E, Dalmau J, Kurne A, Bilen C, Ertoy D, et al. Testicular teratoma and anti-N-methyl-D-aspartate receptor-associated encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(9):1082-1083. DOI: 10.1136/jnnp.2008.147611
11. Guasp M, Dalmau J. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. *Med Clin.* 2018;151(2):71-79. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.10.015

12. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewly JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):835-844. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70222-X. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70222-X
13. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser A, et al. The Frequency of autoimmune N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California encephalitis project. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):899-904. DOI: 10.1093/cid/cir1038
14. Huang Q, Wu Y, Qin R, Wei X, Ma M. Clinical characteristics and outcomes between children and adults with anti-N-Methyl-d-Aspartate receptor encephalitis. *J Neurol.* 2016;263(12):2446-2455. DOI: 10.1007/s00415-016-8282-1
15. Irani SR, Vincent A. NMDA receptor antibody encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11(3):298-304. DOI: 10.1007/s11910-011-0186-y
16. Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: the 2016 Cotzias Lecture. *Neurology.* 2016;87(23):2471-2482. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003414
17. Bortnick A, Allman D. What Is and what should always have been: long-lived plasma cells induced by T cell-independent antigens. *J Immunol.* 2013;190(12):5913-5918. DOI: 10.4049/jimmunol.1300161
18. Armangue T, Moris G, Cantarín-Extremera V, Conde CE, Rostasy K, Erro ME, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology.* 2015;85(20):1736-1743. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002125
19. Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11(3):327-335. DOI: 10.1016/S0959-4388(00)00215-4
20. Corlew R, Brasier DJ, Feldman DE, Philpot BD. Presynaptic NMDA receptors: newly appreciated roles in cortical synaptic function and plasticity. *Neuroscientist.* 2008;14(6):609-625. DOI: 10.1177/1073858408322675
21. Steffens M, Huppertz H-J, Zentner J, Chauzit E. Unchanged glutamine synthetase activity and increased NMDA receptor density in epileptic human neocortex: implications for the pathophysiology of epilepsy. *Neurochem Int.* 2005;47(6):379-384. DOI: 10.1016/j.neuint.2005.06.001
22. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1999;33(6):523-533. DOI: 10.1016/S0022-3956(99)00029-1
23. Huang Q, Xie Y, Hu Z, Tang X. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis. *Brain Res.* 2020;1727:146549. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146549
24. Hirohata S, Tanaka K. Differential expression of antibodies to NMDA receptor in anti-NMDA receptor encephalitis and in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2019;13;6(1):e000359. DOI: 10.1136/lupus-2019-000359
25. Arinuma Y. Antibodies and the brain: anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody and the clinical effects in patients with systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(3):294-299. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000554
26. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(3):199-214. DOI: 10.1001/archpsyc.1994.03950030035004
27. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr Res.* 2016;176(1):36-40. DOI: 10.1016/j.schres.2014.10.007
28. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(1):4-15. DOI: 10.1038/npp.2011.181
29. Lynch DR, Rattelle A, Dong YN, Roslin K, Gleichman AJ, Panzer JA. Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical features and basic mechanisms. *Adv Pharmacol.* 2018;82:235-260. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.08.005
30. Wang R, Lai X, Liu X, Li Y-J, Chen C, Li C, et al. Brain magnetic resonance-imaging findings of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a cohort follow-up study in Chinese patients. *J Neurol.* 2018;265(2):362-369. DOI: 10.1007/s00415-017-8707-5
31. Catani M, Dell'acqua F, de Schotten MT. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1724-1737. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.001
32. Parenti A, Jardri R, Geoffroy PA. How anti-NMDAR encephalitis sheds light on the mechanisms underlying catatonia: the neural excitatory/inhibitory imbalance model. *Psychosomatics.* 2016;57(3):336-338. DOI: 10.1016/j.psym.2016.01.007
33. Finke C, Kopp UA, Pajkert A, Behrens JR, Leyboldt F, Wuerfel JT, et al. Structural hippocampal damage following anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Biol Psychiatry.* 2016;79(9):727-734. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.02.024
34. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, Leyboldt F, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1045-1057. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3
35. Barry H, Hardiman O, Healy DG, Keogan M, Moroney J, Molnar PP, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: an important differential diagnosis in psychosis. *Br J Psychiatry.* 2011;199(06):508-509. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.092197
36. Chapman MR, Vause HE. Anti-NMDA receptor encephalitis: diagnosis, psychiatric presentation, and treatment. *Am J Psychiatry.* 2011;168(3):245-251. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.10020181
37. Schieveld JNM, Strik JJMH, van Kraaij S, Nicolai J. Psychiatric manifestations and psychopharmacology of autoimmune encephalitis: a multidisciplinary approach. *Handb Clin Neurol.* 2019;165:285-307. DOI: 10.1016/B978-0-444-64012-3.00017-4
38. Gibson LL, Pollak TA, Blackman G, Thornton M, Moran N, David AS. The psychiatric phenotype of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2019;31(1):70-79. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.17120343
39. Liu C, Zhu J, Zheng X-Y, Ma C, Wang X. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a severe, potentially reversible autoimmune

- encephalitis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:6361479. DOI: 10.1155/2017/6361479
40. Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC, Cotter DR. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull.* 2015;39(1):19-23.
 41. Maat P, de Graaff E, van Beveren NM, Hulsenboom E, Verdijk RM, Koorengel K, et al. Psychiatric phenomena as initial manifestation of encephalitis by anti-NMDAR antibodies. *Acta Neuropsychiatr.* 2013;25(3):128-136. DOI: 10.1111/acn.12013
 42. Warren N, Siskind D, O'Gorman C. Refining the psychiatric syndrome of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138(5):401-408.
 43. Foley SR, Kelly BD, Clarke M, McTigue O, Gervin M, Kamali M, et al. Incidence and clinical correlates of aggression and violence at presentation in patients with first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2005;72(2-3):161-168. DOI: 10.1016/j.schres.2004.03.010
 44. Compton MT, Fantes F, Wan CR, Johnson S, Walker EF. Abnormal movements in first-episode, nonaffective psychosis: dyskinesias, stereotypies, and catatonic-like signs. *Psychiatry Res.* 2015;226(1):192-197. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.12.048
 45. Waters F, Collerton D, Fytche DH, Jardri R, Pins D, Dudley R, et al. Visual hallucinations in the psychosis spectrum and comparative information from neurodegenerative disorders and eye disease. *Schizophr Bull.* 2014;40(Suppl 4):S233-S245. DOI: 10.1093/schbul/sbu036
 46. Espinola-Nadurille M, Bustamante-Gómez P, Ramírez-Bermúdez J, Bayliss L, Rivas-Alonso V, Flores-Rivera J. Frequency of neuropsychiatric disturbances in anti-NMDA receptor encephalitis. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138(5):483-485. DOI: 10.1111/acps.12963
 47. Fink M, Taylor MA. The catatonia syndrome: forgotten but not gone. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(11):1173-1177. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.141
 48. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol.* 2013;70(9):1133.
 49. Kataoka H, Takatani T. Psychiatric symptoms and electroencephalograms in anti-NMDAR encephalitis. *Neuropsychiatry.* 2018;8(1):38-41.
 50. Reid DK, Clardy SL. Anti-NMDA-receptor encephalitis: unusual presentation of an uncommon condition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(1):69-70. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302904
 51. Liu X, Yan B, Wang R, Li C, Chen C, Zhou D, et al. Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: a follow-up study. *Epilepsia.* 2017;58(12):2104-2111. DOI: 10.1111/epi.13929
 52. Viaccoz A, Desestret V, Ducray F, Picard G, Cavillon G, Rogemond V, et al. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology.* 2014;82(7):556-563. DOI: 10.1212/WNL.000000000000126
 53. Kleinig TJ, Thompson PD, Matar W, Duggins A, Kimber TE, Morris JG, et al. The distinctive movement disorder of ovarian teratoma-associated encephalitis. *Mov Disord.* 2008;23(9):1256-1261. DOI: 10.1002/mds.22073
 54. Muñoz-Lopetegi A, Graus F, Dalmau J, Santamaria J. Sleep disorders in autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2020;19(12):1010-1022. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30341-0
 55. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2012;79(11):1094-1100. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8
 56. Freund B, Ritzl EK. A review of EEG in anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2019;332:64-68. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.010
 57. Yu Y, Wu Y, Cao X, Li J, Liao X, Wei J, et al. The clinical features and prognosis of anti-NMDAR encephalitis depends on blood brain barrier integrity. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;47:102604. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102604
 58. Espinola-Nadurille M, Bautista-Gómez P, Flores J, Rivas-Alonso V, Pérez-Esparza R, Solís-Vivanco R, et al. Non-inflammatory cerebrospinal fluid delays the diagnosis and start of immunotherapy in anti-NMDAR encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(1):2-5. DOI: 10.1590/0004-282X20170179
 59. Probasco JC, Solnes L, Nalluri A, Cohen J, Jones KM, Zan E, et al. Decreased occipital lobe metabolism by FDG-PET/CT: An anti-NMDA receptor encephalitis biomarker. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(1):e413. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000413
 60. Lennox BR, Coles AJ, Vincent A. Antibody-mediated encephalitis: a treatable cause of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2012;200(2):92-94. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.095042
 61. Steiner J, Walter M, Glanz W, et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-Methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(3):271.
 62. Restrepo-Martínez M, Paola-Bautista G, Espinola-Nadurille M, Bayliss L. Banderas rojas para sospechar encefalitis anti-NMDAR en un primer episodio psicótico: reporte de dos casos. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2017;48(2):127-130. DOI: 10.1016/j.rcp.2017.10.002
 63. González-Valcárcel J, Rosenfeld MR, Dalmau J. Differential diagnosis of encephalitis due to anti-NMDA receptor antibodies. *Neurologia.* 2010;25(7):409-413. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101880/>
 64. Zhang Y, Liu G, Jiang M, Chen W, Su Y. Efficacy of therapeutic plasma exchange in patients with severe refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurotherapeutics.* 2019;16(3):828-837. DOI: 10.1007/s13311-019-00725-4
 65. Kuppuswamy PS, Takala CR, Sola CL. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36(4):388-391. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2014.02.010
 66. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in psychiatry. *Curr Psychiatry Rev.* 2011;7(3):189-193. DOI: 10.2174/157340011797183184
 67. Lejoste F, Thomas L, Picard G, Desestret V, Ducray F, Rogemond V, et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;3(5):e280. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000280
 68. Fink M. Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;127(441):1-47. DOI: 10.1111/acps.12038

69. Warren N, Grote V, O’Gorman C, Siskind D. Electroconvulsive therapy for anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a systematic review of cases. *Brain Stimul.* 2019;12(2):329–334.
 70. Santoro JD, Filippakis A, Chitnis T. Ketamine use in refractory status epilepticus associated with anti-NMDA receptor antibody encephalitis. *Epilepsy Behav Rep.* 2019; 23;12:100326. DOI: 10.1016/j.brs.2018.11.016
 71. Xu X, Lu Q, Huang Y, Fan S, Zhou L, Yuan J, et al. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;16;7(1):e633. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000633
 72. Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Wandinger KP, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(2):195–198. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300411
 73. McKeon GL, Robinson GA, Ryan AE, Blum S, Gillis D, Finke C, et al. Cognitive outcomes following anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic review. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2018;40(3):234–252. DOI: 10.1080/13803395.2017.1329408
 74. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2014;13(2):167–177. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70282-5.
 75. Wang K, Chen Z, Wu D, Ding Q, Zheng X, Wang J, et al. Early second-line therapy is associated with improved episodic memory in anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(7):1202–1213. DOI: 10.1002/acn3.50798
-

ORCID

Miguel Restrepo-Martínez, 0000-0002-6382-2699; Mariana Espinola-Nadurille, 0000-0002-7104-4030;
Juan Carlos Lopez-Hernández, 0000-0003-3419-5160; Victoria Martínez, 0000-0001-7793-6956;
José Alberto Téllez-Martínez, 0000-0001-5113-2562; Paula Andrea Bustamante-Gómez, 0000-0002-2271-7753;
Paola Bautista-Gómez, 0000-0002-4758-2680; Leo Bayliss, 0000-0003-3286-6741; Jesús Ramírez-Bermúdez, 0000-0003-2879-5258

Rheumatic diseases and allergies, the duality of the immune system

Enfermedades reumáticas y alergias, la dualidad del sistema inmunológico

Gabriela Athziri Sánchez-Zuno,¹ Edith Oregón-Romero,¹ Jorge Hernández-Bello,¹ Guillermo González-Estevez,¹ Rodrigo Vargas-Rosales,² José Francisco Muñoz-Valle¹

Abstract

Autoimmune rheumatic diseases are multisystemic disorders that mainly affect joints and muscles; some examples of these conditions are: rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE), and Sjögren's syndrome (SS). In general, autoimmune rheumatic diseases have a high prevalence worldwide and are highly disabling for those who have them. At present, one of the main limitations for the management of these diseases is that their triggering factor continues to be unknown in most cases and the knowledge of the factors associated with their exacerbation is limited. In this review, the possible link of allergies as a possible trigger for autoimmune rheumatic diseases will be explored. We will also analyze the basic and general aspects of both diseases and the development of allergic processes and hypersensitivity reactions to drugs used in the treatment of rheumatic diseases.

Key words: Allergias; Rheumatic diseases; Autoimmunity; Hypersensitivity; Systemic lupus erythematosus; Sjögren's syndrome; Rheumatoid arthritis

Resumen

Las enfermedades reumáticas autoinmunes son trastornos multisistémicos que afectan principalmente las articulaciones y los músculos; algunos ejemplos de estas afecciones son la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren. En general, las enfermedades reumáticas autoinmunes tienen una alta prevalencia en todo el mundo y son altamente incapacitantes para quienes las padecen. Una de las principales limitaciones en la actualidad para el manejo de estas enfermedades es que su factor desencadenante sigue siendo desconocido en la mayoría de los casos y el conocimiento de los factores asociados con su exacerbación es limitado. En esta revisión se explorará la posible relación de las alergias como desencadenante de enfermedades reumáticas autoinmunes. También analizaremos los aspectos básicos y generales de ambas enfermedades y el desarrollo de procesos alérgicos y reacciones de hipersensibilidad a los fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades reumáticas.

Palabras clave: Alergias; Enfermedades reumáticas; Autoinmunidad; Hipersensibilidad; Lupus eritematoso sistémico; Síndrome de Sjogren; Artritis reumatoide

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

²Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Estudios de Posgrado, Guatemala, Guatemala

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

Recibido: 25-09-2021

Aceptado: 26-09-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i4.984



Introducción

Se define como enfermedades reumáticas autoinmunes a los trastornos de naturaleza autoinmune que afectan principalmente, pero no exclusivamente, las articulaciones y los músculos.^{1,2} Estas enfermedades reumáticas autoinmunes representan trastornos multisistémicos asociados a alta tasa de morbilidad y mortalidad, motivo por el cual son un problema importante de salud alrededor del mundo. A pesar de los avances en la medicina y el diagnóstico clínico, la causa de inicio de muchos de estos padecimientos continúa siendo desconocida y el conocimiento de los factores asociados a su exacerbación es limitado.^{1,3,4}

Una de las hipótesis más aceptadas acerca del origen de estas enfermedades es que se deben a interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales. Lo anterior conduce a una respuesta del tipo autoinmune inflamatoria que finalmente provoca los diversos tipos de enfermedades crónicas y autoinmunidad.^{1,5}

Respecto a lo anterior, diversos reportes sugieren que infecciones previas representan una posible relación entre la pérdida de la tolerancia inmunológica y, por ende, el inicio de las enfermedades reumáticas autoinmunes, mientras que el desarrollo tardío de procesos alérgicos y reacciones de hipersensibilidad podría presentarse como comorbilidades asociadas a la exacerbación de estas.^{6,7,8,9}

Las alergias y otros trastornos atópicos, incluidos la rinitis alérgica, el asma y la dermatitis atópica, son algunos de las afecciones crónicas más comunes que afectan a los seres humanos.¹⁰ Cifras de la Organización Mundial de la Salud afirman que existe un aumento constante en la prevalencia de enfermedades alérgicas en el mundo, con 30 a 40 % de la población global afectada por una o más enfermedades alérgicas.¹¹

En este contexto, existen diversos mecanismos por los que una infección temprana puede alterar el sistema inmunológico. Estos incluyen la selección del repertorio de células B y células T y la inducción de la expresión de citocinas pro y antiinflamatorias.⁷ Por otra parte, se conoce que una dieta libre de gluten en pacientes con artritis reumatoide (AR) tiene propiedades antiinflamatorias y que las reacciones de hipersensibilidad ocasionadas por fármacos antirreumáticos son comunes en estos pacientes.^{12,13}

En esta revisión analizaremos los aspectos básicos y generales de las enfermedades reumáticas autoinmunes y las alergias. También se profundizará sobre el posible vínculo entre las alergias como posible factor desencadenante de las enfermedades reumáticas autoinmunes y el desarrollo de procesos alérgicos y reacciones de hipersensibilidad a fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades reumáticas.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa basada en evidencia de la literatura de aspectos básicos y generales de las enfermedades

reumáticas autoinmunes y las alergias, la respuesta inmune contra alergias, inmunopatogénesis de las enfermedades reumáticas autoinmunes, alergias alimentarias en enfermedades reumáticas autoinmunes y reacciones de hipersensibilidad a fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades reumáticas. Se realizó la búsqueda de artículos publicados en PubMed de 2002 a 2021. Los términos utilizados en la búsqueda fueron los relacionados con los temas de interés como *allergies, allergic, food allergies, rheumatic diseases, anti-rheumatic hypersensitivity*, solas o combinadas con *immune response, autoimmune, rheumatoid arthritis, lupus y sjogren syndrome*.

Aspectos básicos y generales de las alergias

El término alergia fue acuñado por Clemens von Pirquet en 1906 para describir la propensión de algunas personas a desarrollar signos y síntomas de reactividad o reacciones de hipersensibilidad cuando se exponen a determinadas sustancias.¹⁴ En la actualidad, se denominan enfermedades alérgicas (o atópicas) a las respuestas sintomáticas a antígenos ambientales, generalmente inofensivos, denominados alérgenos, cuya patogénesis se caracteriza por la población de células T cooperadoras 2 (células Th2), junto con el cambio de isotipo de las células B para generar inmunoglobulina tipo E (IgE) específica para los alérgenos.^{15,16,17}

Dentro del término alergia se engloban diversos trastornos inmunológicos como la dermatitis atópica (también conocida como eccema), la rinoconjuntivitis alérgica, el asma alérgica y la alergia alimentaria.¹⁶ Estas enfermedades atópicas tienden a ocurrir en una progresión denominada marcha atópica, en la que la manifestación inicial de la enfermedad atópica en la infancia o la niñez temprana es a menudo dermatitis atópica, seguida por el desarrollo escalonado de alergia alimentaria, rinitis alérgica y asma alérgica.¹⁷ Aunque casi la mitad de la población urbana en todo el mundo es atópica (genéticamente predispuesta a producir anticuerpos IgE en suero) y la mayoría de las personas alérgicas son atópicas, es posible desarrollar alergias en ausencia de atopía; ejemplos comunes de esto son las alergias a los piquetes de avispas y abejas.¹⁵ Estudios epidemiológicos indican que la prevalencia de estos trastornos sigue aumentando alrededor del mundo, generalmente más elevada en los países desarrollados, con importantes consecuencias sanitarias y económicas.^{18,19}

Respuesta inmune a las alergias

La respuesta inmune a alergias se caracteriza por la presencia de células como los mastocitos de células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), basófilos, eosinófilos, así como células Th2 y células B productoras de IgE.²⁰

Las reacciones alérgicas están bajo el control de eventos que ocurren secuencialmente después de la exposición al alérgeno (Figura 1).^{21,22}

- Reconocimiento por parte del sistema inmunológico.
- Producción de IgE.
- Interacción del alérgeno con células efectoras portadoras de receptores Fcε.

Esta respuesta tiene inicio con la interacción de los alérgenos con células presentadoras de antígenos (APC), las cuales posteriormente van a procesar y presentar el antígeno mediante el MHCII a células Th *naive*, las cuales se activarán y diferenciarán principalmente a células Th2, caracterizadas por sintetizar citocinas como IL-4, IL-5, IL-9 e

IL-13.^{23,24,25} Una vez activadas, las células Th2 migrarán al sitio de inflamación y comenzarán a expresar las citocinas características de su perfil. La expresión de IL-4 induce la producción de IgE; posteriormente, la IgE en conjunto con los antígenos forman complejos inmunes que se unen a los receptores de IgE de alta afinidad (FcεR1) en los basófilos y mastocitos, provocando la degranulación y liberación de varios mediadores proinflamatorios, como histamina, heparina y serotonina, que a su vez son responsables de los síntomas de la respuesta alérgica temprana (aguda), incluida la broncoconstricción. Las exposiciones posteriores a

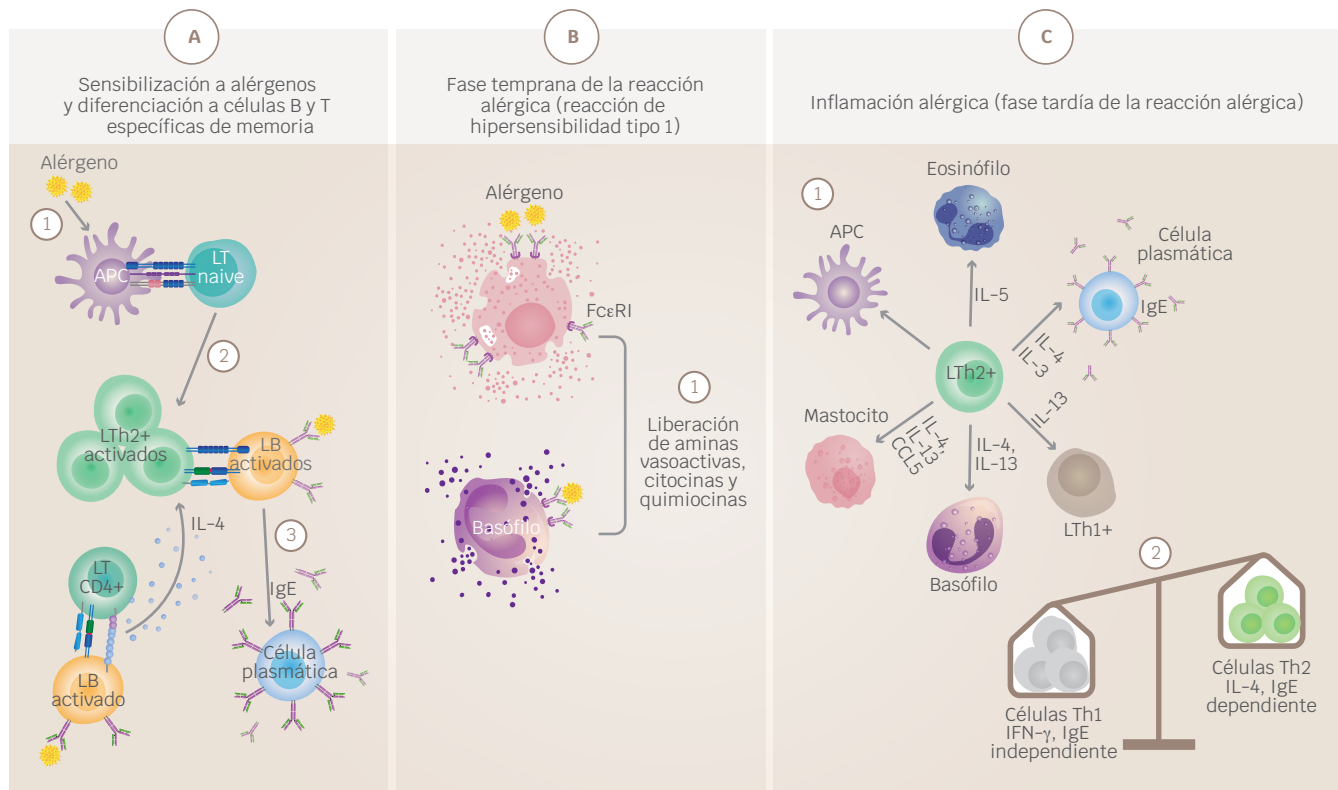


Figura 1. Inicio y desarrollo de las respuestas alérgicas. A) Sensibilización a alérgenos y desarrollo de células B y T específicas memoria. (1) La respuesta tiene inicio posterior a la exposición a un alérgeno, el cual será reconocido por las APC y presentado a las células T *naive*. (2) Esta interacción dará lugar a la diferenciación y expansión clonal de células T helper 2 (Th2). (3) Las células B que reconocen el alérgeno son activadas e interactúan con las células Th2, esta interacción favorece la diferenciación de las células B a células plasmáticas productoras de anticuerpos IgE. (4) La cooperación entre LTh y células B activadas favorece, además, el aumento en la expresión de citocinas como IL-4 y la diferenciación a células Th2. B) Fase temprana de la reacción alérgica (reacción de hipersensibilidad de tipo 1). (1) La IgE en conjunto con los antígenos forma complejos inmunes que se unen a los receptores de IgE de alta afinidad (FcεR1) en los basófilos y mastocitos, provocando la degranulación y liberación de mediadores proinflamatorios. C) Inflamación alérgica (fase tardía de la reacción alérgica). (1) Las exposiciones posteriores a alérgenos provocan el reclutamiento y activación de células inflamatorias y la liberación de mediadores inflamatorios. La presentación de antígenos local facilitada por IgE por las APC aumenta la activación de las células T. Los basófilos y mastocitos favorecen la exacerbación del proceso al expresar histamina, heparina y serotonina. Las células Th1 contribuyen también al proceso inflamatorio. Activación de mastocitos y basófilos, que liberan histamina, quimiocinas y otras citocinas, también contribuyen a la fase tardía de la reacción alérgica. (2) La transición de un estado de inflamación aguda a inflamación crónica está dominada por la activación de células proinflamatorias como LTh1. APC = célula presentadora de antígeno, IFNγ = interferón-γ, IL = interleucina, MHC = complejo mayor de histocompatibilidad, TNF = factor de necrosis tumoral. Modificada de Larché et al., 2006. Creado con BioRender.com

alérgenos provocan el reclutamiento y activación de células inflamatorias y la liberación de mediadores, responsables de las respuestas alérgicas tardías. En este contexto, IL-5 es responsable de la activación de eosinófilos y su migración, lo cual favorece la inflamación en vías respiratorias. Por el contrario, IL-9 está más bien asociada con la activación de los mastocitos, mientras que IL-13 induce hiperplasia de células caliciformes, hipersecreción de moco e hiperreactividad del músculo liso.^{18,23}

Enfermedades reumáticas autoinmunes

Las enfermedades reumáticas son una familia de más de 100 enfermedades crónicas y a menudo incapacitantes, caracterizadas por inflamación y pérdida de función, especialmente en las articulaciones, tendones, ligamentos, huesos y músculos. Algunos ejemplos de estos padecimientos son la AR, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome de Sjögren (SS).^{1,26}

Como fue mencionado anteriormente, las enfermedades alérgicas son principalmente mediadas por la respuesta del tipo Th2.²⁰ La patogénesis de las enfermedades reumáticas autoinmunes está orquestada por las células Th1 y Th17 (AR) y Th2 en el caso del LES y SS.^{27,28,29}

Artritis reumatoide

La AR es una enfermedad reumática de etiología desconocida, que se caracteriza por la inflamación articular, la cual puede desencadenar en daño al cartílago y resorción ósea, que en última instancia van a conducir a discapacidad irreversible.^{27,30}

La patogénesis de la AR, manifestada en las articulaciones característica de esta enfermedad, refleja la inflamación de la membrana sinovial (sinovitis) como consecuencia de la respuesta autoinmune. La sinovitis se caracteriza por la infiltración y acumulación de células del sistema inmune y moléculas proinflamatorias en la membrana sinovial.²⁷ En este proceso, las interacciones entre células B y células Th resultan en la activación y diferenciación de las células plasmáticas responsables de la producción de autoanticuerpos —principalmente factor reumatoide (FR) y anticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA)— estos últimos, capaces de reconocer péptidos propios estructurales como la vimentina citrulinada. Además, las células B activadas inducen la diferenciación de células T a células efectoras capaces de expresar citocinas proinflamatorias.³¹

Las células Th1 que producen citocinas proinflamatorias (IFN- γ e IL-2) son consideradas las principales efectoras en la patogénesis de la AR. Por su parte las células Th17 están también directamente asociadas con los mecanismos que promueven la inflamación por la secreción de IL-17, IL-21, IL-22 y TNF- α , que estimulan la diferenciación de los osteoclastos y promueven la destrucción de cartílago y hueso.^{32,33}

Lupus eritematoso sistémico

De forma similar a la AR, la patogénesis del LES depende de la pérdida de tolerancia y la producción sostenida de autoanticuerpos, sus diferencias recaen en las poblaciones celulares predominantes en cada proceso patológico, así como en las manifestaciones inflamatorias sistémicas.^{28,34}

El inicio y desarrollo del LES depende principalmente de la pérdida de tolerancia inmunológica y de que las células B mantengan una producción sostenida de autoanticuerpos; las células B son responsables de la producción de una serie de autoanticuerpos contra constituyentes solubles y celulares, como los antígenos nucleares (ANA).^{28,35}

Los interferones (IFN) de tipo I y otras citocinas como BLyS/BAFF promueven la supervivencia y diferenciación de las células B y la pérdida de la tolerancia. Una vez activadas, las células B maduran, se expanden y comienzan a secretar anticuerpos, lo cual potencia la respuesta inmunitaria adaptativa. Los autoanticuerpos identificados en el LES son generalmente IgG de alta afinidad, lo que sugiere que han surgido en centros germinales, donde las células Th cooperan para el cambio de clase. Al igual que las células B, las células T presentan una hiperactivación generalizada y se ha descrito que los pacientes con LES presentan un perfil de citocinas de células T desequilibrado que se caracteriza por una disminución de IL-2 y un aumento de los niveles de IL-17.²⁸

Debido a que la producción de autoanticuerpos es un sello distintivo en la patología del lupus, la positividad a ANA se ha propuesto como criterio para la clasificación del LES.³⁶

Síndrome de Sjögren

El SS se puede clasificar en dos formas: síndrome de Sjögren primario (SSp), caracterizado por xerostomía (boca seca), queratoconjuntivitis seca (sequedad ocular) y otros trastornos sistemáticos sin una enfermedad autoinmune asociada; y síndrome de Sjögren secundario, caracterizado por queratoconjuntivitis y xerostomía asociada con un trastorno autoinmune, por ejemplo, AR o LES.^{29,37}

La patogénesis de esta enfermedad implica un proceso inflamatorio que se caracteriza por la infiltración linfocítica en glándulas exocrinas y otros tejidos. Las respuestas inmunes en la glándula salival durante el SS comprenden la activación de respuestas inmunes innatas y adaptativas. Los tres principales factores importantes para el desarrollo del SS son la pérdida de tolerancia inmunológica; respaldado por niveles elevados de IFN, probablemente asociados con una infección viral previa. Posteriormente, ocurre el aumento de la apoptosis de las células acinares y de las células epiteliales de las glándulas salivares, lo cual provoca la activación de las células T y de las células asesinas naturales (NK) a través de citocinas proinflamatorias. A partir de entonces, se establecen focos linfocíticos con el reclutamiento de células B y APC.²⁹

La disfunción de las glándulas exocrinas se produce junto con la presencia de autoanticuerpos. Los autoanticuerpos

anti-Ro/SSA y anti-La/SSB así como citocinas del perfil Th2 como IL-10 están elevadas en la saliva de los pacientes con SS y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.³⁷ A pesar de que las células B producen autoanticuerpos, el SS está dominado por células T en las primeras etapas de la enfermedad.²⁹

La posible relación entre la patogénesis de enfermedades reumáticas autoinmunes y las alergias

Las reacciones alérgicas de tipo I son reacciones de hipersensibilidad clásica, impulsadas por células Th2 y mediadas principalmente por el reconocimiento de IgE de alérgenos ambientales por las IgE. La exposición de individuos alérgicos a alérgenos exógenos conduce a una inflamación de tipo inmediata causada por degranulación de mastocitos a través de complejos inmunes de alérgenos/IgE y la liberación de mediadores inflamatorios, proteasas y citocinas proinflamatorias. En algunos casos, la inflamación alérgica puede ocurrir y persistir en ausencia de exposición a alérgenos exógenos y, paradójicamente, podría incluso ser similar a una reacción inflamatoria crónica mediada por células Th1 (Figura 2).³⁸ A continuación, se describen algunos procesos alérgicos y sus mediadores, los cuales han sido previamente asociados con el desarrollo y exacerbación de enfermedades reumáticas autoinmunes.

Alergias alimentarias

La alergia alimentaria se define como “un efecto adverso para la salud que surge de una respuesta inmune específica producida de forma reproducible tras la exposición a un alimento determinado”. Estas reacciones son generalmente inmediatas y ocurren cada vez que se ingiere el alimento, incluso en pequeñas cantidades.^{39,40} Estos trastornos pueden desencadenar síntomas clínicos como trastornos gastrointestinales, urticaria e inflamación de las vías respiratorias, con una gravedad que varía de leve a potencialmente mortal.¹⁷ Además, está reportado que este tipo de alergias son muy frecuentes en la población (hasta 10 % de afectados) y que su prevalencia alrededor del mundo ha incrementado en las últimas décadas, la cual es más elevada en niños en comparación con los adultos.⁴¹

Los principales alérgenos alimentarios son las glucoproteínas de 10 a 70 kDa, que abundan en los alimentos alérgicos. Los alérgenos alimentarios son generalmente solubles en agua y resistentes al calor, el ácido y la proteólisis, lo que les permite sensibilizar el tracto gastrointestinal del huésped.⁴⁰ Dependiendo de los mecanismos inmunológicos fisiopatológicos detrás de una alergia alimentaria, estas se pueden clasificar como mediadas por IgE, no mediada por IgE (mediada por células) o mixtas (mediada por IgE y por células).³⁹ Estos trastornos pueden desencadenar síntomas clínicos como los gastrointestinales, urticaria e inflamación de las vías respiratorias, con una gravedad que varía de leve a potencialmente mortal.¹⁷

Alergias alimentarias en enfermedades reumáticas autoinmunes

Las alergias alimentarias suelen estar mediadas por anticuerpos IgE dirigidos a proteínas específicas de alimentos; sin embargo, al igual que en enfermedades reumáticas autoinmunes, otros mecanismos inmunológicos mediados por células o citocinas involucradas también pueden desempeñar un papel importante. Las alergias alimentarias pueden ser la causa o el motivo de exacerbación de reacciones alérgicas agudas, como la anafilaxia, y de problemas crónicos de salud, como el asma y trastornos gastrointestinales. Este mismo fenómeno se ha observado en enfermedades reumáticas autoinmunes, lo cual podría ser explicado por los mecanismos inmunológicos compartidos entre estas patologías.⁴²

Con base en la anterior, se han realizado diversos estudios cuyo objetivo ha sido asociar directamente el consumo de alimentos específicos con las características clínicas de las enfermedades reumáticas autoinmunes. A continuación, se mencionan algunos de los resultados más relevantes:

En un estudio realizado en pacientes con AR donde los pacientes fueron “retados” con distintos alérgenos se observó que las variables clínicas de rigidez, dolor, la evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del médico y el paciente, el índice de Ritchie, la proteína amiloide A sérica, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (pCr) aumentaron tras los retos alimentarios.⁴² En otro estudio realizado en pacientes con SS_p se evaluó la respuesta de la mucosa rectal después del reto con proteína de leche de vaca, con el fin de evaluar la posible relación entre su consumo con los síntomas intestinales que se observan en SS_p. Los resultados demostraron que se desarrolló una respuesta inflamatoria de la mucosa rectal posterior a la exposición de estas proteínas en 38 % de los pacientes con SS_p.⁴³ En otro estudio de Hvatum realizado en 2006, en pacientes con AR se midieron los anticuerpos IgG, IgA e IgM contra los antígenos de la dieta (leche de vaca [alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, caseína], cereales, huevo de gallina [ovoalbúmina], bacalao y carne de cerdo) en suero y líquido de perfusión del yeyuno para determinar la asociación entre la respuesta inmune sistémica y de mucosas. En este trabajo se concluyó que la producción de anticuerpos de reacción cruzada aumenta en el intestino de los pacientes con AR. Los problemas relacionados con la comida se reflejan como un efecto aditivo adverso de múltiples reacciones de hipersensibilidad mediadas, por ejemplo, por complejos inmunes que promueven reacciones autoinmunes en las articulaciones.⁴⁴

Por otro lado, ciertos alimentos están asociados más bien con la disminución en los síntomas de estas enfermedades. Un ejemplo son los ácidos grasos, de los cuales el desequilibrio de los ácidos grasos saturados e insaturados, así como los ácidos grasos poliinsaturados n-6/n-3 tiene efectos sobre la homeostasis del sistema inmunológico. Respecto a la AR, existen reportes que indican que un incremento en la ingesta

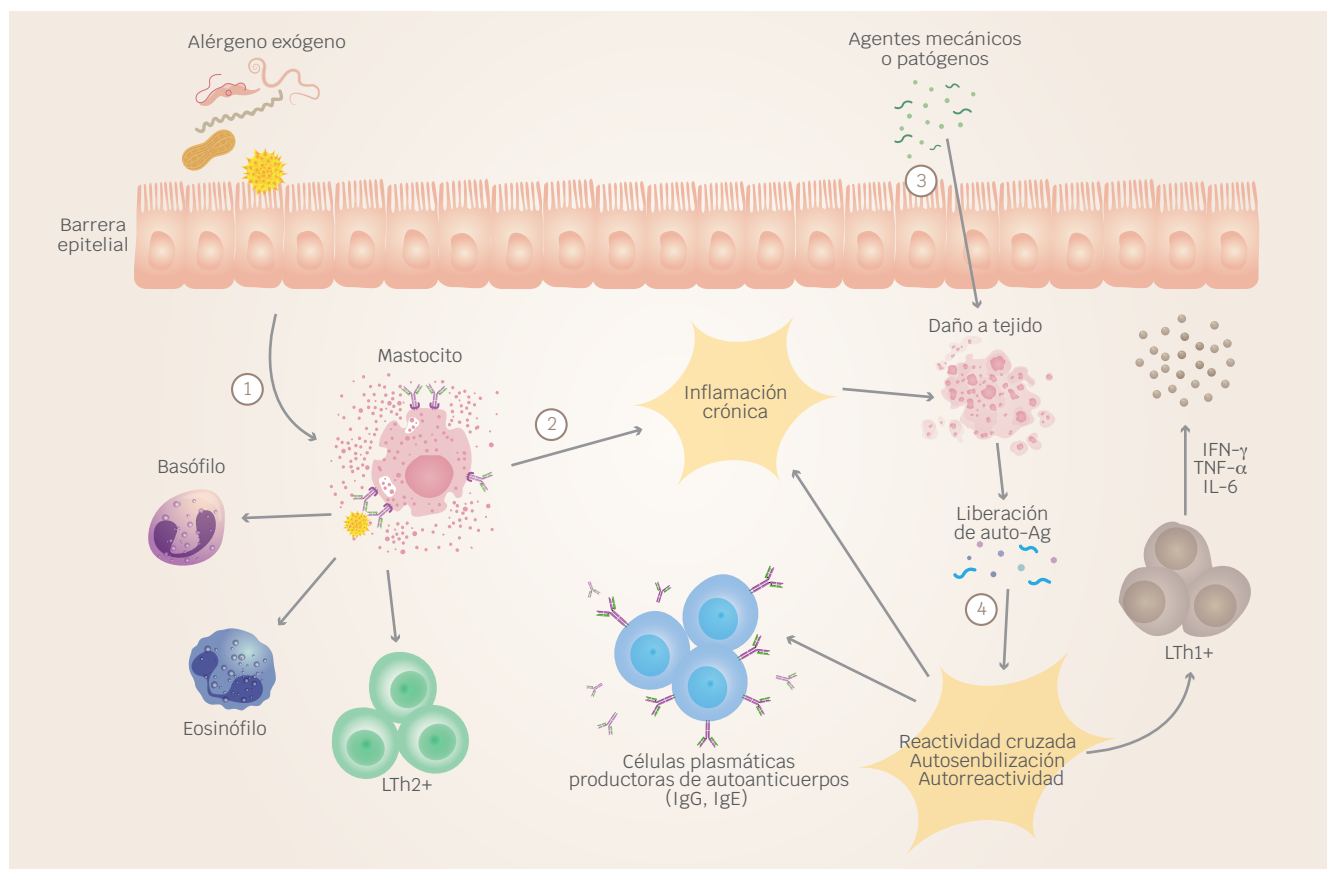


Figura 2. Posible asociación entre respuestas alérgicas y el desarrollo de autoinmunidad. (1) La exposición a alérgenos exógenos inicialmente conducirá a inflamación alérgica prolongada y liberación de mediadores proinflamatorios por las células involucradas. (2) El daño tisular puede ocurrir en personas atópicas antes y después de la sensibilización alérgica a alérgenos exógenos debido a factores mecánicos, fisicoquímicos o patógenos. (3) En pacientes sensibilizados, el contacto con alérgenos exógenos conduce a una inflamación alérgica, que causa daño tisular. (4) Como resultado del daño tisular debido a factores exógenos, se liberan autoantígenos que pueden causar autosensibilización, inflamación alérgica a través de mecanismos dependientes de IgE o activación de células Th1 que pueden conducir a daño tisular independiente de IgE y perturbación de la integridad epitelial. El daño de la barrera epitelial por mecanismos mediados por Th1 podría aumentar la penetración de alérgenos exógenos y la inflamación alérgica y facilitar la transición de patógenos a través de barreras epiteliales que promueven infecciones. Ag = antígeno, IFN- γ = interferón- γ , IL = interleucina, TNF = factor de necrosis tumoral. Modificada de Valenta et al., 2008. Creado con BioRender.com

de ácidos grasos poliinsaturados n-3 se correlaciona negativamente con el dolor articular; de la misma manera, los niveles de estos ácidos grasos en líquido sinovial se correlacionan inversamente con la puntuación del dolor.⁴⁵ Lo anterior se explica debido a la capacidad de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 para reducir los mediadores inflamatorios, la quimiotaxis de los leucocitos y la expresión de moléculas de adhesión; además, está reportado que los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes como AR, LES y el SS suelen tener alteraciones en el perfil de lípidos séricos con niveles más bajos de ácidos grasos poliinsaturados en suero.⁴⁵

Otra condición que también se ha asociado con enfermedades reumáticas es la enfermedad celiaca. La en-

fermedad celiaca es una enteropatía autoinmune por exposición al gluten que ocurre en sujetos genéticamente predispuestos. Esta enfermedad se caracteriza por una respuesta inmune al gluten con la producción de autoanticuerpos (antitransglutaminasa tisular y antiendomiso), con infiltración del epitelio intestinal por células T (linfocitosis intraepitelial) que, cuando es grave, lleva a la atrofia de las vellosidades intestinales.⁴⁶ Se estima que la incidencia de la enfermedad celiaca es de 1 % de la población mundial, también se reconoce que cualquier tipo de inflamación gastrointestinal puede generar artralgia o artritis secundaria que afecta más comúnmente a muñecas, rodillas y tobillos.⁴⁷

IL-33, actor principal en alergias

La interleucina (IL) 33 es una citocina que también ha sido descrita como una “alarmina” que pertenece a la familia de IL-1. Esta citocina es expresada constitutivamente por células estructurales y de revestimiento que incluyen a los fibroblastos, a las células endoteliales y epiteliales de la piel, el tracto gastrointestinal y los pulmones.^{48,49}

La IL-33 ejerce sus efectos sobre sus células diana (principalmente células T reguladoras y eosinófilos), uniéndose a un receptor heterodimérico compuesto por ST2, también conocido como IL-1RL1 y al correceptor denominado proteína accesoria del receptor de IL-1 (IL-1RAcP). El complejo IL-33/ST2/IL1RAcP induce la dimerización del dominio del receptor de interleucina de peaje, que conduce a la activación de la señalización intracelular a través del adaptador de la respuesta primaria de diferenciación mieloide 88, cinasa asociada al receptor de interleucina 1 y 4, y factores asociados con el receptor del factor de necrosis tumoral 6, que culmina en la activación de las proteínas cinasas activadas por mitógenos y los factores de transcripción del factor nuclear kappa B, promoviendo así la cascada de proteínas proinflamatorias.^{49,50}

La IL-33 desempeña un papel crucial en la modulación del funcionamiento de las células inmunitarias en varias afecciones, como el asma y las enfermedades pulmonares.^{48,49} En este sentido, se conoce que la IL-33 favorece las respuestas del tipo Th2 y está involucrada en la inflamación de las vías respiratorias. Además, algunas variantes de un solo nucleótido (SNV) que favorecen la expresión de los genes IL-33 y ST2 se ha asociado con la susceptibilidad a enfermedades alérgicas como asma.^{50,51}

IL-33 en enfermedades reumáticas autoinmunes

En años recientes se ha investigado el papel de esta citocina en enfermedades reumáticas por su capacidad como agente inmunomodulador de la respuesta inmune. Algunos de los efectos descritos para IL-33 en enfermedades reumáticas se describen a continuación.

Se ha demostrado que IL-33 contribuye a la patogénesis de la AR debido a su capacidad de incrementar la producción de mediadores inflamatorios, tales como citocinas y quimiocinas. En un estudio realizado por Xu *et al.* en 2008 se detectó la expresión de IL-33 en tejido sinovial de pacientes con AR, además se demostró que existe una relación entre ST2/IL-33 y la producción de IL-17 en un modelo murino de artritis inducida por colágeno, lo cual se sugiere que ocurre indirectamente por la capacidad de IL-33 de inducir la expresión de IL-1 e IL-6 en mastocitos. Con los hallazgos anteriores, se ha denominado a la IL-33 como un secretagogo importante de citocinas proinflamatorias que participan en el proceso patogénico de la AR.⁵²

En otro estudio de 2010 realizado por Verri *et al.* se reportó que IL-33 está directamente asociada a la migración

de neutrófilos, mientras que en ese mismo año otro grupo de investigadores estableció que los niveles séricos de IL-33 se encuentran incrementados en pacientes con AR, y que este incremento se relaciona con aumento en la producción de TNF- α .^{53,54}

Años más tarde, Hong *et al.* encontraron una asociación similar y reportaron niveles séricos de IL-33 más elevados en pacientes con AR (294.9 ± 464.0 pg/mL) que en controles sanos (96.0 ± 236.9 pg/mL). Estos niveles también se encontraron incrementados en el líquido sinovial de los pacientes con AR en comparación con el de pacientes con osteoartritis. Aunado a esto, los niveles séricos de su receptor (sST2), fueron mayores en los pacientes con AR que en los controles sanos. Además, se encontró una correlación positiva entre los niveles de IL-33 con IL-1 β ($r = 0.311$, $p = 0.005$), e IL-33 e IL-6 ($r = 0.264$, $p = 0.017$).⁵⁵

Otro estudio realizado por Chen *et al.*, en 2017 señala que la citocina IL-10 (principalmente inmunosupresora) se correlaciona inversamente con los niveles de IL-33 en un modelo murino de artritis inducida por de colágeno, además se observó que IL-10 tiene un efecto supresor sobre la producción de IL-33 en macrófagos y que los genes proinflamatorios estimulados por IL-33 se incrementan notablemente en ratones *knockout* IL-10 (-/-) con artritis inducida por colágeno.⁵⁶

En un estudio publicado por Wu *et al.* en 2020 se evaluó la correlación de IL-33 con otras citocinas y quimiocinas en el suero y la sinovia; en este estudio se determinó *in vitro* la respuesta de los sinoviocitos similares a fibroblastos al tratamiento con diferentes concentraciones de IL-33. Los resultados mostraron una asociación de los niveles de IL-33 con múltiples citocinas y quimiocinas en el líquido sinovial, incluidas IL-6, IL-1 β , IL-8, MIG e IP-10. Además, los experimentos *in vitro* confirmaron que la IL-33 también ejercía un efecto regulador dependiente de la dosis sobre la función del sinoviocito similar a fibroblasto.⁵⁷

Al igual que en AR, la posible asociación entre la patogénesis del LES e IL-33 va de la mano con su capacidad de inducir la expresión de otras citocinas proinflamatorias, así como de su función como “alarmina”; también es conocida por su patrón molecular asociado a daño (DAMP), que se libera de las células necróticas para provocar daño local o inflamación sistémica. La IL-33 es una citocina bioactiva, que puede ser liberada a través de la necrosis celular para desencadenar la inflamación de forma autocrina o paracrina. Posterior a su expresión inicial, la producción de IL-33 se regula al alza en los tejidos inflamados, lo que contribuye a una mayor amplificación de las respuestas inflamatorias.⁵⁸

Estudios recientes indican que SNV del gen de IL-33 se asocia a susceptibilidad de LES, así como a la expresión de la forma soluble de IL-33 y otros marcadores de inflamación. En un estudio realizado por Xu *et al.* se en-

contró también asociación del genotipo polimórfico (G/G) del SNV rs1929992 del gen de IL-33 con susceptibilidad a LES ($p = 0.017$, RM = 1.714, IC 95 %). Con base en lo anterior, los autores concluyeron que esa variante podría ser un biomarcador para susceptibilidad a esta enfermedad en población china.⁵⁹ En forma semejante, en otro estudio de Guo *et al.* se reportó que los niveles séricos de IL-33 se encuentran incrementados en pacientes con LES de China; en ese trabajo, además se encontró una asociación del alelo C de la variante rs1891385 con un riesgo significativamente mayor de LES en comparación con el alelo A (RM = 1.405, IC 95 % = 1.052-1.875, $p = 0.021$). Además, se encontró una fuerte asociación entre los niveles séricos de IL-33 y los valores elevados de pCr y VSG.⁶⁰

Adicionalmente, en un trabajo realizado por Li *et al.* se demostró que el bloqueo de IL-33 podría ser efectivo como tratamiento para LES. En este estudio se evaluó en un modelo murino el bloqueo de IL-33 con un anticuerpo anti-IL-33 mediante inyección intraperitoneal y se comparó la supervivencia, marcadores de inflamación y daño renal con un grupo control. Los resultados de este estudio mostraron que los ratones tratados con el anticuerpo anti-IL-33 presentaron proteinuria reducida, así como niveles reducidos de anti-dsDNA en suero. De la misma manera, la nefritis, los depósitos de inmunocomplejos y los anticuerpos circulantes, además de la mortalidad, se redujeron significativamente con el tratamiento con anti-IL-33. Estos resultados demuestran contundentemente el papel de IL-33 en el desarrollo del LES.

Como en las enfermedades reumáticas autoinmunes mencionadas, en la fase aguda del SSp, la inmunidad innata es particularmente activa con desregulación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. En este sentido, la IL-33 ha sido estudiada como un posible factor asociado a la patogénesis de esta enfermedad por su papel en otras enfermedades inmunes y autoinmunes.

Existen reportes que marcan una asociación directa entre los niveles de IL-33 y el SSp. En un estudio por Awada *et al.* se reportó un incremento en los niveles elevados de IL-33 y los de la forma soluble del receptor ST2 en pacientes con SSp, en comparación con sujetos control y pacientes con LES. En este trabajo, además, se reportó que IL-33 actúa de forma sinérgica con IL-12 e IL-23 para promover la producción de IFN- γ y de esta manera favorecer el proceso inflamatorio en estos pacientes.⁶¹ Min Juang *et al.* reportaron resultados similares con respecto al incremento de los niveles séricos de IL-33 y ST2 en pacientes con SSp.⁶²

Posteriormente, en 2016, se analizó la expresión de IL-33 y su receptor ST2 en pacientes con SSp y sujetos control, los resultados mostraron una hiperexpresión de ST2 en sueros de pacientes en comparación con sujetos sanos. Además, los niveles séricos de sST2 correlacionaron positivamente con el índice de actividad SSDAI ($r = 0.662$, $p = 0.007$).⁶³

Reacciones de hipersensibilidad a fármacos y enfermedades reumáticas autoinmunes

En general, los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes como la AR tienen más riesgo a padecer infecciones que la población general, y las complicaciones de la infección también son causas importantes de mortalidad y morbilidad en estos pacientes.⁶⁴

De acuerdo con Chiu y Chen, las razones de una mayor tasa de infección en la AR pueden estar relacionadas con la inmovilidad asociada con la enfermedad activa, tabaquismo, la presencia de enfermedad pulmonar inflamatoria y una inmunosupresión causada por la enfermedad en sí o los medicamentos utilizados.⁶⁴

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) están indicados para el tratamiento de varias artritis inflamatorias, incluidas AR, LES y SSp, así como para el tratamiento de otras enfermedades del tejido conectivo y algunos cánceres.⁶⁵ Por definición, los FARME son agentes inmunosupresores e inmunomoduladores y se clasifican como FARME convencionales o FARME biológicos. Algunos de los FARME convencionales más utilizados en el tratamiento de estas enfermedades son metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y sulfasalazina.⁶⁵

Otros fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento de las enfermedades reumáticas son los corticosteroides y en contraparte se encuentran los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).^{32,33} En estudios previos, todos los medicamentos mencionados han sido asociados con reacciones de hipersensibilidad, caracterizados por una respuesta inmune excesiva o patógena a antígenos propios o extraños, esto debido a que estos medicamentos actúan directa o indirectamente al suprimir la respuesta inmune por diversos mecanismos y, en casos aislados, por la formulación de estos mismos, ocasionando así mayor susceptibilidad a este tipo de reacciones (Figura 3).^{64,66} A continuación, se mencionan algunos de los estudios más relevantes:

En 2008, el grupo de Smitten realizó un estudio de cohorte retrospectivo (1999-2006) en el que se tuvo como objetivo determinar si los pacientes con AR tienen mayor riesgo a desarrollar infecciones y si este varía según el tratamiento de la AR. Los resultados mostraron que los individuos con AR que tenían prescritos diferentes esquemas de FARME presentaban un mayor riesgo de ser hospitalizados por infecciones en comparación con aquellos sin AR.⁶⁷ En otro estudio de cohorte que siguió a 171 pacientes con AR que usaban leflunomida, la incidencia de infección grave fue de 3.3 % persona-año. Sin embargo, la mayoría de esos pacientes se encontraba en terapias combinadas con corticosteroides o metotrexato, que también están asociados a riesgo de infección.⁶⁸ Recientemente, en el trabajo realizado en 2017 por Cildag y Senturk se buscó definir la frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad ocasionadas por el tratamiento con sulfasalazina, las cuales se registraron en al menos 12 de ellos (8.8 %).⁶⁹

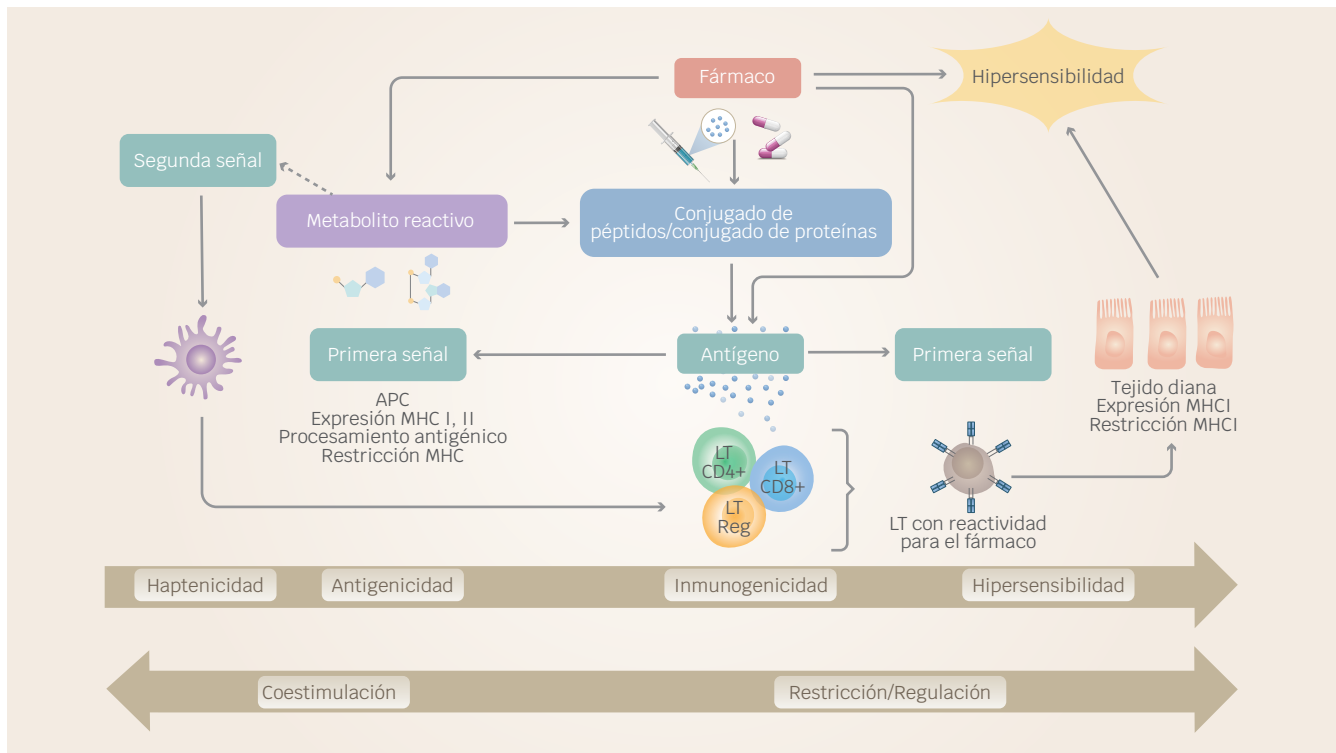


Figura 3. Reacciones de hipersensibilidad ocasionadas por fármacos. Múltiples eventos de iniciación molecular, incluidos la formación de metabolitos, conjugación del fármaco a proteína e interacción directa del fármaco y las moléculas del MHC, puede proporcionar la primera señal. Para que proceda una respuesta, habrá una regulación mediante coestimuladores (segunda señal) y moléculas coestimuladoras, lo que resulta en manifestaciones clínicas variables de hipersensibilidad a fármacos. Modificada de Valenta et al., 2008. Creada con BioRender.com

Los FARME no son los únicos medicamentos indicados para pacientes con enfermedades reumáticas; los corticosteroides y los AINE también desempeñan un papel importante en el tratamiento de estas enfermedades y, a su vez, están asociados al desarrollo de reacciones de hipersensibilidad. Respecto a los corticosteroides, se ha informado que las reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE son comunes, la mayoría de las veces debido a los excipientes en las formulaciones de los esteroides. En particular, dos excipientes, polietilenglicol y carboximetilcelulosa parecen de particular importancia, pero también se han informado casos de reacciones al polisorbato 80 y lactosa.⁷⁰ Se estima que la prevalencia general de hipersensibilidad tipo I causada por el uso de esteroides es de 0.3 a 0.5 %.⁷¹ Respecto a los AINE, se ha descrito también que estos son capaces de inducir una amplia gama de reacciones adversas relacionadas con sus propiedades farmacológicas.⁷²

Conclusiones

En general, las enfermedades reumáticas autoinmunes tienen alta prevalencia en todo el mundo y son altamente incapacitantes para quienes las padecen. Una de las principales limitaciones en la actualidad para el manejo de estas enfer-

medades es que el factor desencadenante de muchas de ellas sigue siendo desconocido y el conocimiento de los factores asociados con su exacerbación es limitado.

En este contexto, se conoce que existen diversos mecanismos por los que una infección temprana puede alterar el sistema inmunológico. La exposición de individuos alérgicos a alérgenos exógenos conduce a una inflamación de tipo inmediata causada por degranulación de mastocitos a través de complejos inmunes de alérgenos/IgE y la liberación de mediadores inflamatorios, proteasas y citocinas proinflamatorias. En algunos casos, la inflamación alérgica puede ocurrir y persistir en ausencia de exposición a alérgenos exógenos y, paradójicamente, podría incluso ser similar a una reacción inflamatoria crónica mediada por Th1. Además, las reacciones de hipersensibilidad en respuesta a los efectos e incluso formulaciones de los fármacos utilizados para el tratamiento de estas enfermedades podría contribuir a la amplificación del proceso inflamatorio. Es necesario realizar más estudios con el fin de asociar contundentemente el papel de las alergias en el inicio y desarrollo de las enfermedades reumáticas autoinmunes.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

- Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013;382(9894):797-808. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3
- Signh JA, Solomon DH, Dougados M, Felson D, Hawker G, Katz P, et al. *Arthritis Rheum*. 2006;55(3):348-352. DOI: 10.1002/art.22003
- Cardiel MH. Presente y futuro de las enfermedades reumáticas en Iberoamérica. ¿Estamos preparados para hacerles frente? *Reumatol Clin*. 2011;7(5):279-280. DOI: 10.1016/j.reuma.2010.12.009
- Gourley M, Miller FW. Mechanisms of disease: environmental factors in the pathogenesis of rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(3):172-180. DOI: 10.1038/ncprheum0435
- Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(1):49-54. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32801127c8
- Bach J-F. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):105-120. DOI: 10.1038/nri.2017.111
- Edwards CJ, Cooper C. Early environmental factors and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2006;143(1):1-5. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02940.x
- Shunsheng-Han C. A specific hygiene hypothesis. *Med Hypotheses*. 2016;93:146-149. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.05.029
- Versini M, Jeandel P-Y, Bashi T, Bizzaro G, Blank M, Shoenfeld Y. Unraveling the Hygiene Hypothesis of helminthes and autoimmunity: origins, pathophysiology, and clinical applications. *BMC Med*. 2015;13(1):81. DOI: 10.1186/s12916-015-0306-7
- Bielory L. Complementary and alternative interventions in asthma, allergy, and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(2):S45-S54. DOI:10.1016/S1081-1206(10)61486-X
- Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, editores. Libro Blanco sobre Alergia de la WAO. World Allergy Organization; 2011.
- Lerner BA, Green PHR, Lebwohl B. Going against the grains: gluten-free diets in patients without celiac disease—worthwhile or not? *Dig Dis Sci*. 2019;64(7):1740-1747. DOI: 10.1007/s10620-019-05663-x
- Rocchi V, Puxeddu I, Cataldo G, Del Corso I, Tavoni A, Bazzichi L, et al. Hypersensitivity reactions to tocilizumab: role of skin tests in diagnosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(8):1527-1529. DOI: 10.1093/rheumatology/keu181
- Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):445-454. DOI: 10.1038/nature07204
- Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):218-230. DOI: 10.1038/nri2262
- Renz H, Skevaki C. Early life microbial exposures and allergy risks: opportunities for prevention. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(3):177-191. DOI: 10.1038/s41577-020-00420-y
- Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(12):751-765. DOI: 10.1038/nri.2016.111
- Hawrylowicz CM, O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(4):271-283. DOI: 10.1038/nri1589
- Simon D. Recent advances in clinical allergy and immunology. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;177(4):324-333. DOI: 10.1159/000494931
- Noval-Rivas M, Chatila TA. Regulatory T cells in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):639-652. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.003
- Kaur BP, Secord E. Innate immunity. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(5):905-911. DOI: 10.1016/j.pcl.2019.06.011
- Larché M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):761-771. DOI: 10.1038/nri1934
- Gurram RK, Zhu J. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. *Cell Mol Immunol*. 2019;16(3):225-235. DOI: 10.1038/s41423-019-0210-8
- Karsh J, Chen Y, Lin M, Dales R. The association between allergy and rheumatoid arthritis in the Canadian population. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(9):783-787. DOI: 10.1007/s10654-005-0704-9
- Scheurer S, Toda M, Vieths S. What makes an allergen? *Clin Exp Allergy*. 2015;45(7):1150-1161. DOI: 10.1111/cea.12571
- Ramos PS. Population genetics and natural selection in rheumatic disease. *Rheum Dis Clin N Am*. 2017;43(3):313-326. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.04.001
- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4:18001. DOI: 10.1038/nrdp.2018.1
- Tsokos GC, Lo MS, Reis PC, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):716-730. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.186
- Yao Y, Ma J-F, Chang C, Xu T, Gao C-Y, Gershwin ME, et al. Immunobiology of T Cells in Sjögren's Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;60(1):111-131. DOI: 10.1007/s12016-020-08793-7
- Rehan OM, Abdel H, Saleh K, Raffat HA, Abu-taleb NS. Osseous changes in the temporomandibular joint in rheumatoid arthritis: a cone-beam computed tomography study. *Imaging Sci Dent*. 2018;48(1):1-9. DOI: 10.5624/isd.2018.48.1.1
- Bugatti S, Vitolo B, Caporali R, Montecucco C, Manzo A. B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers. *Biomed Res Int*. 2014;2014:681678. DOI: 10.1155/2014/681678
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328-2337. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Pisetsky DS. The immunopathogenesis and immunopathology of systemic lupus erythematosus. *Lupus Erythematosus*. 2012;13-26. DOI: 10.1007/978-1-4614-1189-5_2
- Beccastrini E, D'Elis MM, Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Prisco D, et al. Systemic lupus erythematosus: immunopathogenesis and novel therapeutic targets. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(3):585-596. DOI: 10.1177/039463201302600302
- Rose T, Dörner T. Drivers of the immunopathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):321-333. DOI: 10.1016/j.berh.2017.09.007
- Huang Y, Cheng Q, Jiang C, An S, Xiao L, Gou Y-C, et al. The immune factors involved in the pathogenesis, diagnosis, and treatment

- of Sjogren's Syndrome. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:1-6. DOI: 10.1155/2013/160491
38. Valenta R, Mittermann I, Werfel T, Garn H, Renz H. Linking allergy to autoimmune disease. *Trends Immunol.* 2009;30(3):109-116. DOI: 10.1016/j.it.2008.12.004
 39. Cosme-Blanco W, Arroyo-Flores E, Ale H. Food allergies. *Pediatr Rev.* 2020;41(8):403-415. DOI: 10.1542/pir.2019-0037
 40. Lee LA, Burks AW. Food allergies: prevalence, molecular characterization, and treatment/prevention strategies. *Annu Rev Nutr.* 2006;26(1):539-565. DOI: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111211
 41. 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
 42. Karatay S, Erdem T, Kiziltunc A, Yildirim K, Cakir E, Ugur M, et al. General or personal diet: the individualized model for diet challenges in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2006;26(6):556-560. DOI: 10.1007/s00296-005-0018-y
 43. Lidén M, Kristjánsson G, Valtysdóttir S, Venge P, Hällgren R. Cow's milk protein sensitivity assessed by the mucosal patch technique is related to irritable bowel syndrome in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(6):929-935. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02983.x
 44. Hvatum M, Kanerud L, Hällgren R, Brandtzaeg P. The gut-joint axis: cross reactive food antibodies in rheumatoid arthritis. *Gut.* 2006;55(9):1240-1247. DOI: 10.1136/gut.2005.076901
 45. Radzikowska U, Rinaldi AO, Çelebi Sözen Z, Karaguzel D, Wojcik M, Cypriak K, et al. The influence of dietary fatty acids on immune responses. *Nutrients.* 2019;11(12):2990. DOI: 10.3390/nu11122990
 46. Isasi C, Tejerina E, Morán LM. Sensibilidad al gluten no celiaca y enfermedades reumatológicas. *Reumatol Clin.* 2016;12(1):4-10. DOI: 10.1016/j.reuma.2015.03.001
 47. Kim-Lee C, Suresh L, Ambrus JL. Gastrointestinal disease in Sjogren's syndrome: related to food hypersensitivities. *Springerplus.* 2015;4(1):766. DOI: 10.1186/s40064-015-1557-7
 48. Chan BCL, Lam CWK, Tam L-S, Wong CK. IL33: roles in allergic inflammation and therapeutic perspectives. *Front Immunol.* 2019;10:364. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00364
 49. Murdaca G, Greco M, Tonacci A, Negrini S, Borro M, Puppo F, et al. IL-33/IL-31 axis in immune-mediated and allergic diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):5856. DOI: 10.3390/ijms20235856
 50. Takatori H, Makita S, Ito T, Matsuki A, Nakajima H. Regulatory mechanisms of IL-33-ST2-mediated allergic inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:2004. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02004
 51. Theoharides TC, Petra AI, Taracanova A, Panagiotidou S, Conti P. Targeting IL-33 in autoimmunity and inflammation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;354(1):24-31. DOI: 10.1124/jpet.114.222505
 52. Xu D, Jiang H-R, Kewin P, Li Y, Mu R, Fraser AR, et al. IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(31):10913-10918. DOI: 10.1073/pnas.0801898105
 53. Mu R, Huang H-Q, Li Y-H, Li C, Ye H, Li Z-G. Elevated serum interleukin 33 is associated with autoantibody production in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(10):2006-2013. DOI: 10.3899/jrheum.100184
 54. Verri WA, Souto FO, Vieira SM, Almeida SCL, Fukada SY, Xu D, et al. IL-33 induces neutrophil migration in rheumatoid arthritis and is a target of anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1697-1703. DOI: 10.1136/ard.2009.122655
 55. Hong Y-S, Moon S-J, Joo Y-B, Jeon C-H, Chao M-L, et al. Measurement of interleukin-33 (IL-33) and IL-33 receptors (sST2 and ST2L) in patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci.* 2011;26(9):1132. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.9.1132
 56. Chen S, Chen B, Wen Z, Huang Z, Ye L. IL-33/ST2-mediated inflammation in macrophages is directly abrogated by IL-10 during rheumatoid arthritis. *Oncotarget.* 2017;8(20):32407-32418. DOI: 10.18632/oncotarget.16299
 57. Wu J, Li Q, Deng J, Zhao J-J, Yu Q-H. Association between IL-33 and other inflammatory factors in patients with rheumatoid arthritis and in fibroblast-like synoviocytes in vitro. *Exp Ther Med.* 2020;21(2):161. DOI: 10.3892/etm.2020.9592
 58. Yu S-L, Wong C-K, Tam L-S. The alarmin functions of high-mobility group box-1 and IL-33 in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(8):739-749. DOI: 10.1586/1744666X.2013.814428
 59. Xu W, Liu Y, Ye D. Association between IL-33 gene polymorphisms (rs1929992, rs7044343) and systemic lupus erythematosus in a Chinese Han population. *Immunol Invest.* 2016;45(7):575-583. DOI: 10.1080/08820139.2016.1193868
 60. Guo J, Xiang Y, Peng Y-F, Huang H-T, Lan Y, Wei Y-S. The association of novel IL-33 polymorphisms with sIL-33 and risk of systemic lupus erythematosus. *Mol Immunol.* 2016;77:1-7. DOI: 10.1016/j.molimm.2016.07.001
 61. Awada A, Nicaise C, Ena S, Schandéné L, Rasschaert J, Popescu I, et al. Potential involvement of the IL-33-ST2 axis in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1259-1263. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203187
 62. Jung SM, Lee J, Baek SY, Lee JH, Lee J, Park K-S, et al. The interleukin 33/ST2 axis in patients with primary Sjögren syndrome: expression in serum and salivary glands, and the clinical association. *J Rheumatol.* 2015;42(2):264-271. DOI: 10.3899/jrheum.140234
 63. Margiotta D, Navarini L, Vadalca M, Vullo ML, Pignataro F, Basta F, et al. The IL33/ST2 axis in Sjogren syndrome in relation to disease activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;(20):1295-1299.
 64. Chiu Y-M, Chen D-Y. Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(2):207-228. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1705785
 65. Benjamin O, Bansal P, Goyal A, Lappin SL. Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD). *StatPearls;* 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507863/>
 66. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):470-473. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4274
 67. Smitten A, Choi H, Hochberg M, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(3):387-393.

68. Jenks K, Stamp L, O'Donnell J, Savage R, Chapman P. Leflunomide-associated infections in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(11):2201-2203.
69. Cildag S, Senturk T. Sulfasalazine-related hypersensitivity reactions in patients with rheumatic diseases. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(2):77-79. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000490
70. Rutkowski K, Wagner A, Rutkowski R. Immediate hypersensitivity reactions to steroids and steroid containing medications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(4):362-366. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000655
71. Vatti RR, Ali F, Teuber S, Chang C, Gershwin ME. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;47(1):26-37. DOI: 10.1007/s12016-013-8365-z
72. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-López N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(10):1219-1232. DOI: 10.1111/all.1226
-

ORCID

Gabriela Athziri Sánchez-Zuno, 0000-0002-4390-8604; Edith Oregón-Romero, 0000-0001-6010-0837; Jorge Hernández-Bello, 0000-0001-8004-1811; Guillermo González-Estevez, 0000-0002-0244-6298, Rodrigo Vargas-Rosales, 0000-0002-9042-0839; José Francisco Muñoz-Valle, 0000-0002-2272-9260

Autoimmune psychosis

Psicosis autoinmune

Miguel Restrepo-Martínez,¹ Juan Carlos López-Hernández,² Mariana Espinola-Nadurille,¹ Leo Bayliss,¹ Raúl Medina-Rioja,² Victoria Martínez-Ángeles,¹ Javier Galnares-Olalde,² José Alberto Téllez-Martínez,¹ Jesús Ramírez-Bermúdez¹

Abstract

With the advent of the description of autoimmune encephalitis by different neuronal cell-surface antibodies (anti-NMDAR, among others) and that psychosis may be the only manifestation without neurological symptoms (epilepsy, movement disorders, autonomic dysfunction, altered state of consciousness) in 6.5 % of patients, the term "autoimmune psychosis" has become remarkably interesting among researchers. In 2020, an international consensus for the description and diagnostic approach of autoimmune psychosis was created. Through this consensus, by taking different criteria into account, the definition of autoimmune psychosis was proposed at different degrees of certainty (possible, probable, and defined). The purpose of these criteria is to underpin the autoimmune origin in patients who present psychosis with atypical characteristics, thus justifying the realization of laboratory studies and complementary clinical tests (lumbar puncture, electroencephalogram, and magnetic resonance imaging of the brain); in addition, these criteria are applied in patients with psychosis without neurological symptoms that do not fully meet the criteria of autoimmune encephalitis. As in autoimmune encephalitis, the early initiation of immunotherapy has a direct impact on the functional prognosis of patients, so an early initiation of treatment must be considered in clinical scenarios of probable or definite autoimmune psychosis.

Key words: Autoimmune psychosis; Neurological symptoms; Autoimmune encephalitis

Resumen

Con el advenimiento de la descripción de las encefalitis autoinmunes por diferentes anticuerpos neuronales de superficie (anti-NMDAR, entre otros) y que la psicosis puede ser la única manifestación sin síntomas neurológicos (epilepsia, alteraciones del movimiento, disautonomías, alteración del despierto) en 6.5 % de los pacientes, el término psicosis autoinmune ha retomado gran interés entre los investigadores. En 2020 se creó un consenso internacional para la descripción del término "psicosis autoinmune" y su abordaje diagnóstico. A través de este consenso, considerando diferentes criterios, se propone la definición de psicosis autoinmune en diferentes grados de certeza (posible, probable y definida). La finalidad de estos criterios es sustentar el origen autoinmune en pacientes que presenta psicosis con características atípicas, justificando así la realización de estudios de laboratorio y gabinete complementarios (punción lumbar, electroencefalograma, imagen de resonancia magnética de encéfalo); además, estos criterios se aplican a pacientes con psicosis sin síntomas neurológicos que no cumplen completamente con los criterios de encefalitis autoinmune. El inicio temprano de la inmunoterapia impacta directamente en el pronóstico funcional de los pacientes; se debe considerar el inicio temprano del tratamiento en cuadros clínicos de psicosis autoinmune probable o definida.

Palabras clave: Psicosis autoinmune; Síntomas neurológicos; Encefalitis autoinmune

¹Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Departamento de Neuropsiquiatría, Ciudad de México, México

²Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Departamento de Neurología, Ciudad de México, México

Correspondencia: Jesús Ramírez-Bermúdez.
jesusramirez@yahoo.com.mx

Recibido: 20-09-2021

Aceptado: 22-09-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i4.981



Introducción

A lo largo de la historia de la psiquiatría ha sido descrita una posible asociación entre ciertos trastornos psiquiátricos y diferentes anomalías inmunológicas e inflamatorias.¹ Un extenso rango de trastornos, incluyendo la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, han sido implicados en la presunta relación entre los síntomas neuropsiquiátricos y respuestas inflamatorias aberrantes.² El descubrimiento de los anticuerpos dirigidos contra proteínas de la superficie neuronal, particularmente aquellos dirigidos contra el receptor N-metil-D-aspartato (NMDAr), ha revivido el interés en este campo de estudio, considerando la posibilidad de que un subgrupo de pacientes con psicosis afectivas y no afectivas puedan tener una etiología autoinmune.³ Así, en 2019 un consenso internacional marcó las pautas para el abordaje diagnóstico y tratamiento de los pacientes con psicosis de presunto origen autoinmune, buscando en gran medida identificar y tratar tempranamente a los pacientes con psicosis secundaria a enfermedades autoinmunes propias del sistema nervioso central (encefalitis autoinmune, EA) por anticuerpos de superficie neuronal, en ausencia de síntomas neurológicos claros.⁴

En el marco de la interacción genético-ambiental, los desórdenes autoinmunes ocurren luego de un fallo en los procesos de autorreconocimiento, provocando una producción de anticuerpos patogénicos dirigidos contra diferentes tejidos.³ Varios anticuerpos, tanto de enfermedades autoinmunes sistémicas como enfermedades autoinmunes primarias del sistema nervioso central, prototipo EA, ocasionan manifestaciones neuropsiquiátricas.⁴ Estas manifestaciones, incluidos los síntomas psicóticos, provocan que un elevado número de pacientes busquen evaluación psiquiátrica como un primer contacto con el sistema de salud.^{5,6} Emerge entonces la posibilidad de cometer errores o retrasos diagnósticos y terapéuticos en el marco de un abordaje clínico insuficiente, pues es solo cuando aparecen los síntomas neurológicos claros como crisis epilépticas, movimientos anormales o deterioro del nivel de consciencia que surge la sospecha de una encefalitis de origen autoinmune.⁷

Actualmente, las EA explican aproximadamente 6.5 % de los primeros episodios de psicosis.⁸ Por esto, es crucial que los médicos psiquiatras y neurólogos consideren estas entidades como parte de su diagnóstico diferencial y reconozcan las banderas rojas para sospechar autoinmunidad en los pacientes que debutan con un inicio agudo/subagudo de síntomas psicóticos.⁴ La identificación temprana de estos pacientes es crucial para instaurar un tratamiento dirigido a la enfermedad de forma oportuna e impactar positivamente en su desenlace.⁹

El objetivo del trabajo es realizar una revisión sobre el concepto y el abordaje diagnóstico de la psicosis autoinmune.

Métodos

Las bibliografías utilizadas para el desarrollo de esta revisión narrativa fueron identificadas a través de búsquedas en Pub-

Med y Google Scholar entre marzo de 2019 y marzo de 2020. Los artículos fueron seleccionados sin un límite de tiempo. Para la búsqueda se utilizaron los siguientes términos clave: *anti-NMDA receptor encephalitis*, *autoimmune psychosis* y *autoimmune encephalitis*; y fue restringida de acuerdo con los idiomas inglés y español. La lista final de los artículos incluidos se obtuvo con base en la relevancia de los temas abordados en esta revisión. Asimismo, se ha incluido un caso clínico que ejemplifica la presentación clínica y el abordaje diagnóstico de la psicosis autoinmune.

Definición conceptual de la psicosis

En primer lugar, es importante ofrecer una definición del término psicosis. El manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales, en su quinta versión (DSM-5), define como psicosis a un síndrome que se presenta en un conjunto de trastornos mentales caracterizados por ideas delirantes, alucinaciones, síntomas negativos (abulia, alogia, anhedonia, etcétera), pensamiento desorganizado y síntomas motores anormales (DSM-5).¹⁰ Si bien dicha definición es un buen punto de partida, es demasiado amplia al incluir otros síndromes, como el catatónico y el de síntomas negativos, por lo cual supone el riesgo de un sobrediagnóstico. Una definición más estrecha aparece en el apartado correspondiente al “Trastorno psicótico secundario a una condición médica general” del propio DSM-5, donde la definición se limita a la constatación de que el paciente padece alucinaciones o delirios. Para los fines de este artículo, la definición conceptual que se propone del término psicosis es la siguiente: se designa así a un síndrome, es decir a un patrón reconocible de signos y síntomas que pueden deberse a etiologías diversas. Este patrón clínico tiene como elemento definitorio la demostración de una pérdida del juicio de realidad, a pesar de que el paciente se encuentra en un estado de alerta conservado. Esto se puede expresar mediante uno o más de los siguientes síntomas cardinales:¹¹

- *Delirios*: creencias falsas en su contenido, definidas con una gran convicción e irreductibles a la crítica o la evidencia.
- *Alucinaciones sensoriales*: percepciones falsas de cualquier modalidad sensorial que no tienen su origen en estímulos reales del medio externo. Cuando las alucinaciones son reconocidas como falsas, generalmente se habla de “alucinosis”, pero cuando la interpretación de las alucinaciones es delirante, es decir, cuando el contenido de la alucinación es tomado como real y se proyecta al medio externo, las alucinaciones indican un estado de psicosis.
- *Desorganización conceptual*: alteración en el proceso del pensamiento debido a una grave falla en la asociación de ideas, lo cual se expresa como discurso incoherente o incomprensible.

Bases neurobiológicas de las psicosis

En el síndrome psicótico están involucradas varias alteraciones en ciertos neurotransmisores y en sus vías. Algunos anticuerpos descritos en las encefalitis autoinmunes, que se presenta con síntomas psicóticos, están dirigidos a los receptores de esos neurotransmisores, por lo que es importante revisar brevemente la función de los principales neurotransmisores involucrados en la psicosis.

Existen diversos estudios que han apuntado a las alteraciones en la regulación del glutamato, serotonina y dopamina como factores involucrados en la fisiopatología de los síntomas psicóticos.¹² Si bien hace algunos años la principal teoría que dominaba era la de la disfunción de la dopamina, varios estudios sugieren que varios sistemas se encuentran alterados:

- **Dopamina.** La dopamina tiene diversas vías que se han involucrado en diferentes procesos cognitivos y motores. La motivación, sensación de recompensa, memoria visuoespacial, afecto y atención son algunos de los elementos en los que este neurotransmisor se ve involucrado.¹³ Existen cuatro sistemas dopaminérgicos bien caracterizados. El primero se origina del área tegmental ventral mesencefálica y proyecta a la corteza prefrontal por el sistema mesocortical. El segundo sistema es el mesolímbico y también tiene su origen en las neuronas del área tegmental ventral, pero llega a la región del núcleo accumbens. Ambas vías se han llegado a llamar sistema mesocortico-límbico y se encargan de conductas de recompensa y motivación.¹³ Neuronas de la sustancia negra proyectan al núcleo estriado mediante la vía nigroestriatal. Dicha vía se encarga de la regulación del movimiento, planeación, así como almacenamiento de movimientos y procedimientos aprendidos. Esto lo realiza mediante las proyecciones directa e indirecta que también involucran al globo pálido interno, tálamo y núcleo subtalámico.¹³ La última vía es la tuberoinfundibular, la cual consiste en neuronas que se originan en el núcleo arqueado y periventricular del hipotálamo a la glándula hipófisis. Su principal función es la regulación de la secreción de la dopamina.¹³ Se ha planteado que la disfunción de las vías mesolímbica y mesocortical se relaciona con la emergencia de alucinaciones y delirios en pacientes con psicosis.¹⁴ Esto se fundamenta en varios argumentos científicos: la acción de los medicamentos antipsicóticos como antagonistas del receptor D2 de dopamina, los estados de psicosis inducidos por fármacos estimulantes que incrementan la acción de la dopamina, así como estudios de neuroimagen funcional (principalmente tomografía por emisión de positrones) en pacientes con psicosis primaria (esquizofrenia), que muestran un incremento en la síntesis de dopamina, una liberación aumentada de dopamina en respuesta a un impulso y un incremento de dopamina en

el espacio sináptico.¹⁴ Las anomalías en el sistema dopaminérgico también se han observado en pacientes que cursan con alucinaciones y delirios como resultado de enfermedades neurológicas,¹⁵ por lo cual se ha planteado el concepto de “estados hiperdopaminérgicos” en pacientes con psicosis secundaria a causas neurológicas como las infecciones cerebrales y las encefalitis.¹⁶

- **Glutamato.** En modelos animales se ha demostrado que con el uso de antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato se pueden inducir algunos síntomas psicóticos e igualmente se muestra hipermetabolismo hipocampal (como en pacientes con esquizofrenia).¹⁷ Esta disminución de glutamato se cree que es la responsable de causar un aumento en la secreción de dopamina debido a que reduce su actividad sobre receptores de ácido gamma-aminobutírico,¹⁸ disminuyendo la inhibición de la secreción de dopamina y causando alucinaciones auditivas e ideas delirantes. Debido a la distribución en toda la corteza, es difícil identificar una única vía relacionada con el glutamato en pacientes con psicosis.
- **Serotonina.** La serotonina es un neurotransmisor sintetizado a partir del aminoácido triptófano. Las proyecciones de los núcleos del rafé (ubicados en el tallo cerebral) a la corteza tienen efectos reguladores en regiones específicas y en la secreción de otros neurotransmisores.¹⁸ Se ha observado que el tratamiento con antipsicóticos atípicos con actividad sobre receptores de serotonina ayuda a aminorar los síntomas psicóticos. El aumento en la expresión de receptores 5-HT2A y 5-HT1A en regiones corticales prefrontales sugiere que esta vía se interconecta con la del glutamato fomentando síntomas delirantes y alucinatorios.¹⁹ La serotonina forma parte de un sistema interconectado entre los tres neurotransmisores. El aumento de la actividad serotoninérgica produce una disminución de la actividad del glutamato y esta a su vez disminuye la inhibición de la expresión dopaminérgica mesolímbica, creando un aumento en la actividad de dicha vía. Esta es la teoría más aceptada de la fisiopatología de la psicosis.

La desregulación en estos sistemas se ha traducido en diversas manifestaciones clínicas, sin embargo, aún hay mucho por dilucidar.

Psicosis y autoinmunidad: antecedentes históricos

El concepto autoinmunidad se conoce desde los primeros años del siglo XX. Hace alusión a la incompetencia de un organismo para reconocer sus partes como propias y al desarrollo subsecuente de respuestas inmunológicas que afectan las células y tejidos pertenecientes.^{2,3} En el contexto de los síntomas psicóticos y esquizofrenia, se han encontrado diversas asociaciones con infecciones en edades tempranas, trastornos autoinmunes y disbiosis, que señalan la posibilidad de que un subgrupo de estos pacientes tenga síntomas

mediados por mecanismos autoinmunes.³ Por ejemplo, la exposición materna a influenza o toxoplasmosis se asocia a mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia,^{20,21} las enfermedades autoinmunes de la infancia, como el asma, pueden asociarse a incremento en el número de experiencias psicóticas en la adolescencia y al aumento en la incidencia de esquizofrenia en la adultez temprana;²² algunas condiciones autoinmunes proveen mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia, el cual se incrementa linealmente con el número de episodios de infecciones graves.^{23,24} Más recientemente, el descubrimiento de anticuerpos dirigidos a la superficie sináptica y su asociación con manifestaciones neuropsiquiátricas en el contexto de las encefalitis autoinmunes han dado un nuevo énfasis en la relación de la psicosis y la autoinmunidad.^{3,25}

En 2005, Roberta Vitaliani *et al.* describieron cuatro mujeres jóvenes que desarrollaron síntomas neuropsiquiátricos agudos, crisis epilépticas, alteraciones de la memoria, disminución del nivel de conciencia e hipoventilación asociados a teratoma ovárico y cambios inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo (LCR).²⁶ Dos años más tarde, Dalmau *et al.* identificaron la producción de anticuerpos contra el receptor NMDA en 12 pacientes con características clínicas similares, dando espacio a una nueva enfermedad que denominaron encefalitis anti-NMDAR.²⁷ La presencia de síntomas neuropsiquiátricos y los modelos biológicos de enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia que involucraban la disfunción de los receptores NMDA, disparó el interés en esta nueva enfermedad, sus formas de presentación, mecanismos fisiopatológicos y sus modalidades de tratamiento. Muchos investigadores clínicos se preguntaron si se trataba de una forma potencialmente reversible de esquizofrenia.

A partir de las asociaciones mencionadas entre los síntomas psicóticos con infecciones tempranas y enfermedades autoinmunes, seguido del descubrimiento de la encefalitis anti-NMDAR y otras encefalitis mediadas por anticuerpos (LGII, AMPAR, GABA_A, GABA_B, CASPR2) que presentan síntomas psicóticos, diversos autores proponen la autoinmunidad como el mecanismo fisiopatológico subyacente en un subgrupo de pacientes con psicosis agudas, subagudas y crónicas, dando lugar al concepto de psicosis autoinmune.^{2,3,28}

Epidemiología de la psicosis, enfermedades autoinmunes y su asociación

Previo al advenimiento de las descripciones de las psicosis relacionadas con encefalitis autoinmunes y el descubrimiento de los anticuerpos neuronales de superficie como mecanismo subyacente de estas patologías, en décadas anteriores se había observado en estudios epidemiológicos que la psicosis se asocia a enfermedades autoinmunes sistémicas. A continuación, se describen datos sobre la incidencia de la psicosis y enfermedades autoinmunes y su asociación epidemiológica.

La incidencia de la psicosis varía en los diferentes reportes. Un estudio describe que la incidencia de todo tipo

de psicosis es de 31.7 casos por 100 000 personas al año (IC 95 % = 24.6-40.9), 23.2 casos (IC 95 % = 18.3-29.5) para psicosis no afectiva, 15.2 casos (IC 95 % = 11.9-19.5) para esquizofrenia y 12.4 (IC 95 % = 0.0-17.1) para psicosis afectiva.²⁹ Otro estudio reporta una incidencia de psicosis no orgánica de inicio en el adulto de 26.6 casos por 100 000 personas al año; y que el sexo masculino tiene mayor riesgo, tanto en todos los trastornos psicóticos (RM = 1.44, IC 95 % = 1.27-1.62) como en trastornos psicóticos no afectivos (RM = 1.6, IC 95 % = 1.44-1.77).³⁰

La incidencia de las enfermedades autoinmunes es de 7.6-9.4 casos por 100 000 habitantes, las cuales son frecuentes en pacientes jóvenes, tanto como en enfermedades autoinmunes sistémicas (como lupus eritematoso sistémico, LES) como primarias del sistema nervioso central (encefalitis autoinmune y esclerosis múltiple).³¹

La psicosis como las enfermedades autoinmunes se presentan en pacientes jóvenes, por lo que es frecuente que ambas condiciones coexistan o estén asociadas en un mismo paciente. Un metaanálisis reportó asociación entre psicosis y enfermedades autoinmunes no neurológicas (RM = 1.26, IC 95 % = 1.12-1.41), así como asociación entre psicosis y ciertas enfermedades autoinmunes específicas, por ejemplo anemia perniciosa (RM = 1.91, IC 95 % = 1.29-2.84), pénfigo (RM = 1.9, IC 95 % = 1.62-2.24), psoriasis (RM = 1.7, IC 95 % = 1.51-1.91), enfermedad celiaca (RM = 1.53, IC 95 % = 1.12-2.1) y enfermedad de Graves (RM = 1.33, IC 95 % = 1.0-1.72).³²

En algunas enfermedades autoinmunes sistémicas, la psicosis forma parte del inicio o de la evolución de la enfermedad. El caso más representativo es el LES. Están reconocidos 11 síndromes neuropsiquiátricos de afección de sistema nervioso central, otorgando el término de *neurolupus* cuando se presenta alguno de estos síndromes, entre ellos la psicosis. La frecuencia de presentación de algún síndrome de *neurolupus* es de 12 a 95 %.³³ En la actualidad no existe un biomarcador que sea patognomónico de *neurolupus*. Los anticuerpos más frecuentes reportados son anti-DNA doble cadena (81 %), anti-P ribosomal (60 %) y anti-receptor-NMDA tipo 2 (32 %), pero estos anticuerpos también pueden estar presentes en pacientes con LES sin manifestaciones neuropsiquiátricas.³⁴ Otra enfermedad autoinmune donde se presenta psicosis es la encefalopatía de Hashimoto debido a anticuerpos antiperoxidasa, que se acompaña frecuentemente con alteración en las hormonas tiroideas; esta entidad responde adecuadamente a esteroides, de ahí el término de encefalopatía respondedora a esteroide.³⁵

Actualmente se desconoce la incidencia de la psicosis autoinmune, pero según la epidemiología de las encefalitis autoinmunes se cree que debe ser una entidad patológica frecuente. Un estudio reportó que en pacientes con encefalitis de causa no determinada, las encefalitis por anticuerpos son más frecuentes que algunos agentes virales (enterovirus, herpes simple, virus de la varicela zóster, entre otros).³⁶

Algunos pacientes con encefalitis autoinmune (principalmente cuando se habla de anti-NMDAR) pueden cursar con síntomas psicóticos sin síntomas o signos neurológicos, por lo que es importante revisar las características epidemiológicas de esta población afectada. Usualmente son pacientes jóvenes con una edad media de presentación de 21 años; 40 % menores de 18 años y solo 5 % mayores de 45 años.⁹ Existe predilección hacia el sexo femenino (4:1).^{9,37}

Presencia de anticuerpos neuronales de superficie en pacientes con síntomas psiquiátricos

Dentro del gran conjunto de las encefalitis autoinmunes, la encefalitis anti-NMDAR tiene la mayor asociación con manifestaciones psiquiátricas. Por esto, el estudio de anticuerpos antineuronales en personas con trastornos psicóticos se ha concentrado en investigaciones dirigidas a anticuerpos contra dicho receptor.³⁸ Desafortunadamente, la mayoría de estos estudios se han realizado en suero, condicionándolos a errores tipo I y II, y no en LCR. Un reciente estudio metaanalítico demostró que la prevalencia de los anticuerpos IgG contra el NMDAR en suero en personas con primer episodio de psicosis varía entre 0 y 12 %.³⁹ Por otra parte, Oviedo Salcedo *et al.* no encontraron anticuerpos en LCR, incluido el anticuerpo dirigido al NMDAR, en 124 pacientes con psicosis sin síntomas neurológicos relevantes.⁴⁰

Psicosis autoinmune y encefalitis autoinmune

Posterior al descubrimiento de la descripción de la encefalitis autoinmune por anticuerpos NMDAR, se han descrito otros anticuerpos en la EA. En conjunto con los síntomas psiquiátricos en pacientes con encefalitis autoinmune, existen más datos neurológicos (crisis epilépticas, disfunción cognitiva y trastornos del movimiento) que orientan al diagnóstico. Es frecuente encontrar algunas neoplasias asociadas a estos autoanticuerpos, aunque su presencia no es obligatoria para desarrollar la enfermedad. Los autoanticuerpos están dirigidos contra proteínas de superficie sinápticas o algunas otras asociadas.⁴

Los mecanismos por los cuales los autoanticuerpos producen síntomas psiquiátricos o disfunción cerebral no están muy bien definidos; sin embargo, existen diversas teorías que apoyan a fenómenos de estimulación, modulación antigénica, activación de complemento, inflamación y pérdida de contacto de proteínas asociadas a las bloqueadas por los anticuerpos.²⁵

Existen algunas diferencias que clínicamente pueden darnos orientar a un anticuerpo específico como causante del síndrome psiquiátrico (NMDAR, GABAb, GABAa, LGI1, entre otros).^{39,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56} En el Cuadro 1, se resumen los principales anticuerpos involucrados en la encefalitis autoinmune, que se acompañan de síntomas psicóticos.

Detección de las psicosis autoinmunes

El concepto de psicosis autoinmune se refiere a la presencia de las manifestaciones clínicas del síndrome psicótico como

resultado de un desorden autoinmune.² Pero, ¿qué síntomas, signos o historia puede sugerir autoinmunidad en pacientes con psicosis? Aunque la literatura continúa siendo heterogénea en este campo, algunos signos y síntomas asociados, además del curso de la enfermedad, pueden guiar al clínico a sospechar autoinmunidad.^{7,25}

Najjar *et al.* utilizan el término para identificar o sospechar trastornos autoinmunes que se presentan primariamente como psicosis con características atípicas.⁵⁷ Ejemplos de presentaciones de psicosis atípica sugerentes de causa orgánica son:

- Edad atípica de inicio.
- Síntomas particulares como confusión, desorientación y alteraciones del lenguaje.
- Síndrome catatónico.
- Predominio de alucinaciones visuales o táctiles.
- Antecedente o concurrencia de enfermedad médica o manifestaciones sistémicas, incluyendo pérdida de peso.
- Falta de factores de riesgo predisponentes para psicosis primaria como antecedentes familiares de esquizofrenia, personalidad esquizoide premórbida o estrés precipitante para trastorno mental.

En el examen físico, los hallazgos clínicos acompañantes que sugieren psicosis autoinmune son:

- Alteraciones neurológicas como encefalopatía de rápida evolución, crisis epilépticas, movimientos anormales, inestabilidad autonómica, alteraciones del lenguaje y disminución del nivel de consciencia.
- Antecedentes de síntomas sistémicos o infecciosos sugestivos de fase prodrómica de autoinmunidad.
- Hallazgos neurológicos evidentes en el examen neurológico.⁵⁷

Para su abordaje algunos autores prefieren clasificar los síntomas psicóticos secundarios a problemas de regulación inmune en tres grandes grupos:⁵⁷

- Psicosis asociada con autoanticuerpos neuronales o sinápticos (anti-NMDAR, GABAa, GABAb, etcétera).
- Psicosis asociada a enfermedades autoinmunes o inflamatorias clásicas (ejemplo LES, encefalopatía de Hashimoto).
- Psicosis en pacientes con probable encefalitis en la cual no se detectan anticuerpos (“seronegativa”), pero cuya presentación es altamente sugestiva de una etiología autoinmune por la presentación clínica (psicosis atípica, signos neurológicos, crisis epilépticas), la respuesta al tratamiento (por ejemplo, esteroides) y los estudios de laboratorio y gabinete (por ejemplo, determinación de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo).

Cuadro 1. Principales anticuerpos neuronales relacionados con encefalitis autoinmune, que ocasionan síntomas psicóticos y alteraciones neurológicas

| Antígeno | Descripción de antígeno | Alteraciones neurológicas | Manifestaciones psiquiátricas | Asociaciones |
|---|---|--|---|---|
| <i>Antígenos frecuentemente afectados</i> | | | | |
| NMDA ⁴⁰ | Canal iónico de apertura por ligando | Crisis epilépticas, alteraciones autonómicas, movimientos anormales, encefalopatía, discinesias orolinguales | Alucinaciones visuales y auditivas, episodios esquizoafectivos, manía, catatonía, insomnio, trastornos por abuso o alimentarios | Teratoma ovárico |
| LGI1 ^{41,42} | Proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina | Encefalitis límbica, síndrome de Morvan y crisis epilépticas | Apatía, desinhibición, egocentrismo, trastorno obsesivo compulsivo, pérdida del decoro social | HLA DRB1*07:01, timoma, tumores pancreáticos y mesotelioma abdominal. |
| CASPR2 ^{43,44} | Proteína similar a la asociada por contactina tipo 2 | Encefalitis límbica, neuromiotonía, síndrome de Morvan | Agitación, deterioro cognitivo, delirium | Timona |
| AMPA ^{45,46} | Canal de glutamato ionotrópico | Crisis epilépticas, ataxia, encefalitis límbica | Confusión, desorientación, psicosis aislada | Tumores malignos de mama, pulmón y timoma |
| GABA ^{a47} | Receptor iónico que facilita la actividad del ácido aminogámico | Estado epiléptico, crisis epilépticas, alteración del despierto | Cambios de la personalidad, ansiedad, depresión | Neoplasias hematológicas |
| GABA ^{b48} | Receptor del ácido aminogámico | Epilepsia farmacorresistente, ataxia | Apatía, agresividad, problemas de memoria, tendencia a la depresión | Tumores pulmonares |
| CRMP5 ^{49,50} | Proteína mediadora de respuesta de colapsina 5 | Corea, neuropatía óptica, neuropatía sensitiva | Confusión, psicosis, pseudodemencia | Tumor de pulmón de células pequeñas, timoma |
| Anti-amfifisina ^{51,52} | Partícula encargada de exocitosis | Síndrome de persona rígida, ganglionopatía sensitiva, mielopatía | ¿Depresión, ansiedad? | Tumor de mama y de pulmón de células pequeñas |
| <i>Antígenos más recientes o poco afectados</i> | | | | |
| D2R ⁵³ | Receptor de dopamina D2 | Encefalitis de núcleos de la base, corea, parkinsonismo | Trastornos del sueño | Más prevalente en edades pediátricas |
| DPPX ⁵⁴ | Proteína similar a dipeptidilpeptidasa tipo 6 | Hipereplexia, temblor, crisis epilépticas, mioclonías | Depresión, cambios de ánimo | Se acompaña de pérdida de peso y diarrea, asociado con linfoma |
| MGlur5 ⁵⁵ | Receptor de glutamato unido a proteína G | Cefalea, síndrome de Ofelia, crisis epilépticas | Psicosis, labilidad emocional, agitación, amnesia, hipersomnia | Asocia con linfoma de Hodgkin |
| IgLON5 ⁵⁶ | Proteína de adhesión celular, se desconoce su función | Trastorno del sueño REM y no REM, síntomas bulbares, corea, síntomas bulbares, alteración de la marcha, alteración de movimientos oculares | Alteración de la atención y memoria episódica | Asociación con HLA DRB1*10:01, HLA-DQB1*05:01 |

Abordaje diagnóstico de la psicosis y encefalitis autoinmunes

En 2016, Graus *et al.* desarrollaron un abordaje clínico para el diagnóstico de las encefalitis autoinmunes, orientado a la identificación y tratamiento de estas entidades. Estos criterios incluyen diferentes niveles de certeza (posible, probable y definitiva) para diferentes enfermedades inmunomediadas,

incluyendo la encefalitis anti-NMDAr.⁵⁸ Más recientemente, un consenso internacional desarrolló una propuesta de criterios diagnósticos para psicosis de presunto origen autoinmune, abogando por los pacientes con síntomas psicóticos en los que se identificaba una causa autoinmune y no cumplían cabalmente los criterios de Graus *et al.*²⁸ También esta clasificación diagnóstica tiene diferentes niveles de certeza,

empezando desde psicosis autoinmune posible hasta probable y definitiva. Un paciente cumple criterios de psicosis autoinmune posible cuando inicia con síntomas agudos/subagudos (menor a tres meses), acompañados de al menos uno de los siguientes: presencia de tumor, trastornos de movimiento (catatonía o discinesia), reacciones adversas graves con el uso de antipsicóticos, disfunción cognitiva grave o desproporcionada, disminución del nivel de consciencia, crisis epilépticas o disfunción autonómica significativa.²⁸

Para los pacientes que cumplen con los criterios de psicosis autoinmune posible es necesario continuar hacia una evaluación mínima que incluye la realización de resonancia magnética cerebral, electroencefalograma y punción lumbar. La presencia de anomalías en la resonancia magnética, el electroencefalograma o el LCR apoyarán o no el diagnóstico de psicosis autoinmune probable.²⁸ Como se observa en el Cuadro 2, estos nuevos criterios se superponen con los de encefalitis autoinmunes en varios factores, especialmente con los de encefalitis anti-NMDAR probable.

En la encefalitis anti-NMDAR, la imagen por resonancia magnética (IRM) cerebral puede demostrar hiperintensidades en la secuencia FLAIR en el lóbulo temporal medial, ínsula, tallo cerebral, ganglios basales o corteza (Figura 1). Ahora bien, hasta 50 % de los pacientes puede tener una IRM normal.⁵⁸ El electroencefalograma es anormal en la mayoría de los pacientes (85 a 90 %), no obstante, sus hallazgos suelen ser inespecíficos (actividad lenta y desorganizada). En algunos casos, los registros pueden mostrar actividad epiléptica, focal o generalizada.⁵⁸ Hasta en 30 % de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR se ha descrito un patrón conocido como *delta brush* extremo (inglés, *extreme delta brush*)⁵⁹ (Figura 1). Por otra parte, el análisis de LCR es anormal en 80 % de los pacientes al inicio de la enfermedad y en cerca de 90 % en etapas posteriores,⁵⁸ porcentaje que podría ser menor: una revisión sistemática de casos reportados estimó que solo 58 % de los pacientes tenía LCR anormal.²⁹ La ausencia de hallazgos no excluye el diagnóstico de psicosis de origen autoinmune, que en casos difíciles dependerá de la astucia del clínico tratante para continuar los estudios y mantener un alto índice de sospecha de acuerdo con el fenotipo clínico.⁶⁰

La tomografía por emisión de positrones con tomografía con 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG PET) puede considerarse cuando el diagnóstico de encefalitis autoinmune por anti-NMDAR no ha sido apoyado por otros parámetros y la sospecha de esta persiste clínicamente.^{61,62} En 18-FDG PET, la presencia de un metabolismo cerebral con gradiente fronto-occipital disminuido en regiones mediales de los lóbulos occipitales apoya el diagnóstico de esta enfermedad.^{61,62,63} Esta herramienta puede ser útil para el manejo diagnóstico y, al mismo tiempo, ser una técnica importante en la búsqueda de posibles tumores asociados, además el hipometabolismo occipital medial puede ayudar en el manejo y seguimiento de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR^{62,63} (Figura 1).

El diagnóstico definitivo de psicosis autoinmune se hace a través de la detección de algún anticuerpo en LCR. Si el anticuerpo es NMDAR, se tratará de encefalitis autoinmune definitiva por NMDAR. Tras el diagnóstico definitivo se sugieren que los pacientes sean evaluados para detectar tumores.^{28,58} Para la búsqueda de neoplasias ováricas se recomienda el uso de ultrasonido transvaginal seguido preferentemente de IRM o de tomografía abdominopélvica. Si el cribado tumoral inicial es negativo, se recomienda el seguimiento durante un plazo de dos a tres años, particularmente en mujeres jóvenes.²⁸ En la Figura 2 se resume el abordaje diagnóstico de los pacientes con psicosis de presunto origen autoinmune y sospecha de encefalitis anti-NMDAR.

Diagnóstico diferencial

Al tratarse de un síndrome, la psicosis cuenta con diversas y múltiples etiologías y sus diagnósticos diferenciales transitan entre la neurología y la psiquiatría. Las alteraciones conductuales conducen a que los diagnósticos diferenciales psiquiátricos, como el trastorno afectivo bipolar y esquizofrenia, sean los primeros en considerarse.⁶⁴ Los diagnósticos diferenciales neurológicos incluyen las encefalitis virales, vasculitis del sistema nervioso central, además de otras formas de encefalitis autoinmunes.⁶⁴ Solo un subgrupo pequeño de psicosis será explicado por una causa autoinmune y deberá sospecharse cuando cumpla con los criterios de psicosis autoinmune posible o en presencia de las banderas rojas propuestas con anterioridad por diferentes autores (Cuadro 3).

Manejo multidisciplinario en psicosis y encefalitis autoinmunes

El manejo de los pacientes con psicosis autoinmune secundaria a encefalitis autoinmune suele requerir de un equipo multidisciplinario donde la interacción entre psiquiatras y neurólogos es indispensable. El proceso terapéutico de estos pacientes puede dividirse en dos líneas paralelas, pero de aplicación simultánea:

- Manejo sintomático de síntomas neuropsiquiátricos.
- Manejo inmunológico dirigido a la enfermedad.

Manejo sintomático de síntomas neuropsiquiátricos

Los síntomas neuropsiquiátricos de la EA suelen ser resistentes a tratamiento, lo que lleva a la necesidad de utilizar múltiples psicotrópicos para el control de estos y la de intervención de personal de enfermería experimentado.²⁵ Ante la presencia de síntomas psicóticos se ha reportado el uso de antipsicóticos típicos como atípicos.⁶⁵ Recientemente, Warren *et al.*, analizaron 30 pacientes, de los cuales 83 % tuvieron síntomas psiquiátricos tempranos y fueron tratados con antipsicóticos (67 %) previa a la inmunoterapia, con una dosis equivalente diaria de olanzapina de 11.5 mg. Aunque este tratamiento disminuyó la agresividad en < 88 % de los casos, hubo poca

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de psicosis autoinmune y encefalitis anti-NMDAR

Psicosis autoinmune posible*

El paciente debe tener síntomas psicóticos de inicio abrupto (progresión rápida de < 3 meses) con al menos uno de los siguientes:

1. Actual o recientemente diagnosticado con un tumor.
2. Trastorno del movimiento (catatonía o discinesia).
3. Reacción adversa a los antipsicóticos, como síndrome neuroléptico maligno.
4. Disfunción cognitiva severa o desproporcionada.
5. Disminución del nivel de conciencia.
6. La aparición de crisis epilépticas que no se explican por epilepsia previamente conocida.
7. Disfunción autonómica clínicamente significativa.

Encefalitis anti-NMDAR probable**

El diagnóstico puede hacerse cuando se cumplen los siguientes tres criterios:

1. Inicio rápido (menos de tres meses) de por lo menos cuatro de seis de los siguientes grupos de síntomas:
 - Disfunción cognitiva/comportamiento; trastornos del discurso, crisis epilépticas, trastornos del movimiento, discinesia, rigidez o posturas anormales, disminución del nivel de conciencia, disfunción autonómica o hipoventilación central.
2. Por lo menos uno de los siguientes resultados de laboratorio:
 - EEG anormal (actividad o disfunción).
 - LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales.
3. Exclusión razonable de otros trastornos.

Probable psicosis autoinmune

El paciente debe tener síntomas psicóticos actuales de inicio brusco (progresión rápida < 3 meses) con al menos uno de los siete criterios clínicos enumerados anteriormente para posible psicosis autoinmune y al menos uno de los siguientes:

1. Pleocitosis en LCR de > 5 glóbulos blancos por μL .
2. Anomalías cerebrales bilaterales en la resonancia magnética de recuperación de inversión atenuada por líquido ponderada en T2 altamente restringido a los lóbulos temporales mediales.
3. O dos de los siguientes:
 - Cambios de encefalopatía en EEG, bandas oligoclonales de LCR o índice de IgG aumentado, anticuerpo antineuronal en suero detectado mediante un ensayo basado en células después de exclusión de diagnósticos alternativos

Encefalitis anti-NMDAR definitiva***

Presencia de uno o más de los seis grupos mayores de síntomas y anticuerpos IgG anti-GluN1 en líquido cefalorraquídeo**

Psicosis autoinmune definitiva

Debe cumplir los criterios de psicosis autoinmune probable con anticuerpos antineuronales IgG en LCR

*Si un paciente cumple criterios para posible psicosis autoinmune, debe ser adecuadamente estudiado con electroencefalografía, resonancia magnética, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR, incluidos los autoanticuerpos). Los resultados deben conducir a un diagnóstico de psicosis no autoinmune o psicosis autoinmune probable/definitiva

**El diagnóstico de encefalitis anti-NMDAR probable también se puede realizar ante tres de los grupos de síntomas mencionados, asociados a un teratoma.

***La determinación de anticuerpos debe realizarse en el líquido cefalorraquídeo. Si solo se dispone de suero, deben realizarse pruebas confirmatorias (inmunohistoquímica de cerebro o sobre cultivos de neuronas).

Adaptado de Graus et al.³

mejoría de la psicosis, los síntomas afectivos y la catatonía, y no evidenciaron diferencias significativas en sensibilidad a antipsicóticos.⁶⁶

Sin embargo, en otros escenarios, el uso de estos medicamentos se ha visto limitado por la intolerancia de los pacientes y el desarrollo efectos adversos importantes como síndrome neuroléptico maligno y alteraciones autonómicas.⁶⁷ También se ha reportado empeoramiento de la agitación tras el uso de estos medicamentos, especialmente los de mayor

bloqueo D2 (haloperidol). En casos de agitación severa, se ha descrito el uso de benzodiazepinas y antipsicóticos de segunda generación con diferentes tasas de éxito.⁶⁵ Así mismo, el uso de dexmedetomidina es una opción para el manejo de agitación grave que no ha respondido a las opciones terapéuticas convencionales.⁶⁸

Ante los síntomas catatónicos, las benzodiazepinas permanecen como la primera línea. El uso de antipsicóticos continúa siendo controversial, especialmente cuando se

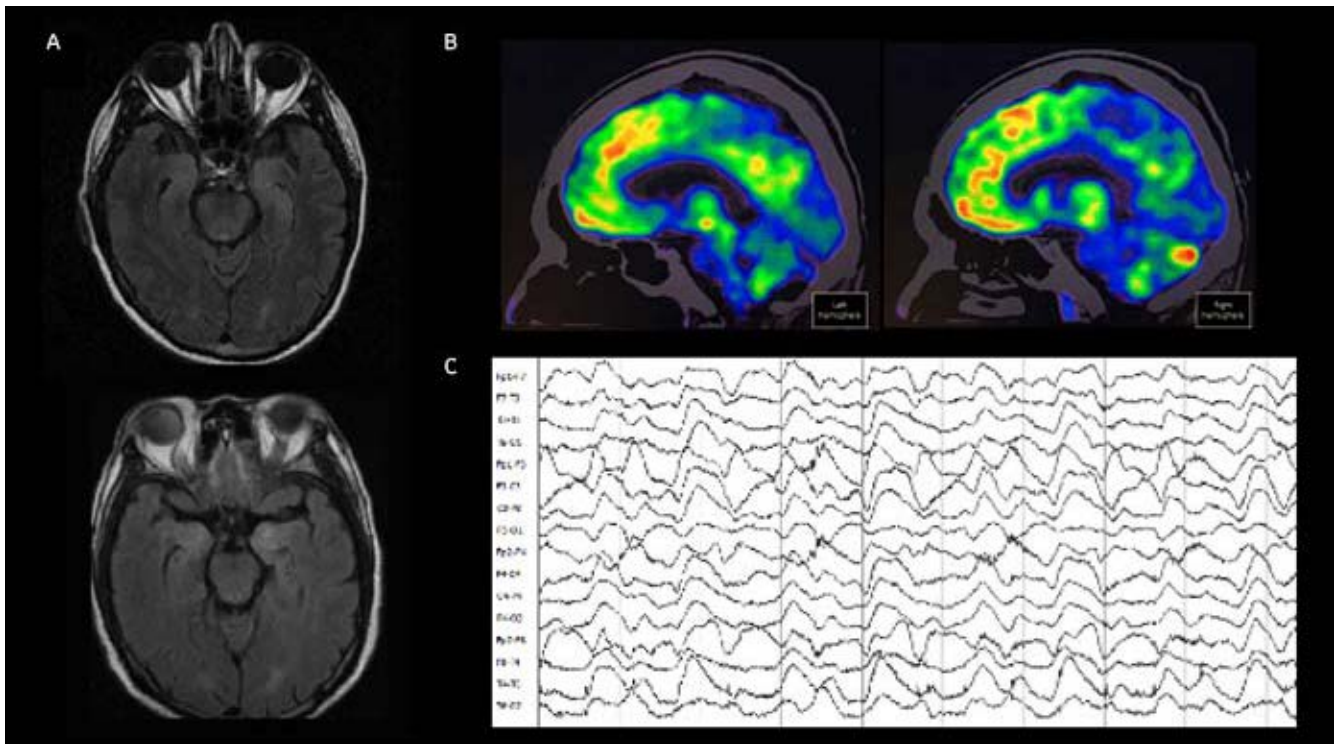


Figura 1. A) Resonancia magnética cerebral ponderada en T2 FLAIR con cortes axiales a nivel del lóbulo temporal medial. Se observa incremento en la intensidad de señal de las cabezas de los hipocampos bilateralmente. B) 18-FDG PET demuestra un hipometabolismo occipital medial. C) Electroencefalograma con patrón *extreme delta brush*. Las imágenes pertenece a una mujer de 16 años con cuadro grave de encefalitis anti-NMDAR.

trata de antipsicóticos típicos.⁶⁵ Ante respuesta inadecuada o parcial a otras opciones de tratamiento, el uso de terapia electroconvulsiva (TEC) ha tenido buenos desenlaces. De igual forma, la TEC ha resultado efectiva en diferentes reportes de casos en pacientes críticos con estados epilépticos refractarios.⁶⁹

Manejo inmunológico dirigido a la enfermedad

En la actualidad, no existen guías de manejo inmunomodulador de la psicosis autoinmune. Las decisiones respecto al tratamiento se deben considerar ante un cuadro clínico de psicosis autoinmune probable o definida.²⁸ Cuando la psicosis se presenta en un paciente conocido con LES o de reciente diagnóstico, las pautas terapéuticas serán enfocadas en el manejo de LES.³³ Si se sospecha psicosis por enfermedad autoinmune primaria de sistema nervioso central, al igual que en la encefalitis autoinmune (NMDAR) se debe tomar en cuenta la edad del paciente, la presencia o ausencia de tumor y la gravedad de la enfermedad.^{9,28,58}

Ante un cuadro clínico de psicosis probable por alteración en alguno de los estudios de gabinete sugeridos (EEG, punción lumbar, resonancia magnética de encéfalo) se puede considerar el inicio de bolos de metilprednisolona (1 g cada

24 horas por cinco días en adultos).²⁸ Esta observación de iniciar tratamiento inmunomodulador lo antes posible, se toma ante lo aprendido en la encefalitis autoinmune, el inicio temprano de tratamiento impacta directamente en el pronóstico funcional a corto y largo plazo de los pacientes.⁹ Por otra parte, el resultado de anticuerpos neuronales en LCR de superficie pueden tardar en su procesamiento y, como lo refiere Najjar *et al.*, algunos pacientes pueden ser seronegativos a determinación de anticuerpos.⁵⁷ De resultar psicosis autoinmune definida por la presencia de algún anticuerpo neuronal de superficie, como en NMDAR, se deben seguir las medidas terapéuticas inmunomediadas escalonadas sugeridas.⁵⁸ El tratamiento involucra el uso precoz de bolos de metilprednisolona vía intravenosa durante cinco días, asociado a IgG vía intravenosa o terapia de recambio plasmático.⁵⁸ La resección quirúrgica del tumor, cuando se considera el tratamiento definitivo de la enfermedad, debe hacerse en conjunto con las intervenciones inmunomoduladoras.^{28,58} De no obtener una respuesta favorable, se recomienda terapia inmunosupresora de segunda línea con rituximab o ciclofosfamida.⁵⁸

Una vez que el paciente ha sido tratado efectivamente con inmunoterapia, los antipsicóticos o cualquier otro fármaco para el manejo sintomático deben retirarse lenta y cuida-

dosamente, vigilando la potencial reaparición de los síntomas psicóticos.⁴

Evolución y pronóstico

El pronóstico de la psicosis autoinmune depende a qué entidad autoinmune está ligada, y al ser una entidad recientemente descrita existe poca información. La mayor evidencia está concentrada en los casos de psicosis en el contexto de la encefalitis autoinmune por NMDAR. En estos casos, el pronóstico es favorable para los pacientes que responden a manejo inmunomodulador de primera línea.⁹ En el subgrupo de individuos con síntomas psicóticos o conductuales aislados, 83 % tiene una recuperación completa de los síntomas luego del tratamiento de primera línea.⁷⁰ El inicio precoz de la inmunoterapia y la ausencia de ingreso a unidades de cui-

dados intensivos son factores de buen pronóstico. Por esto, la identificación temprana de los pacientes es la piedra angular en el manejo de la psicosis autoinmune y la encefalitis anti-NMDAR.^{4,71,72}

Los síntomas cognitivos, relacionados con la interrupción de las funciones ejecutivas (atención, planeación y memoria de trabajo) y del comportamiento social (impulsividad, apatía y desinhibición), suelen ser los últimos en mejorar.^{73,74} Después del tratamiento y en la fase de recuperación los pacientes deben ser monitoreados en su nivel de funcionalidad y cognición periódicamente para la detección de recaídas.^{73,75} El riesgo estimado de recidiva, incluso años después de la resolución del primer episodio, es de 10 a 25 %, siendo mayor para quienes no se detectan tumores y quienes reciben inmunoterapia de forma tardía.⁹

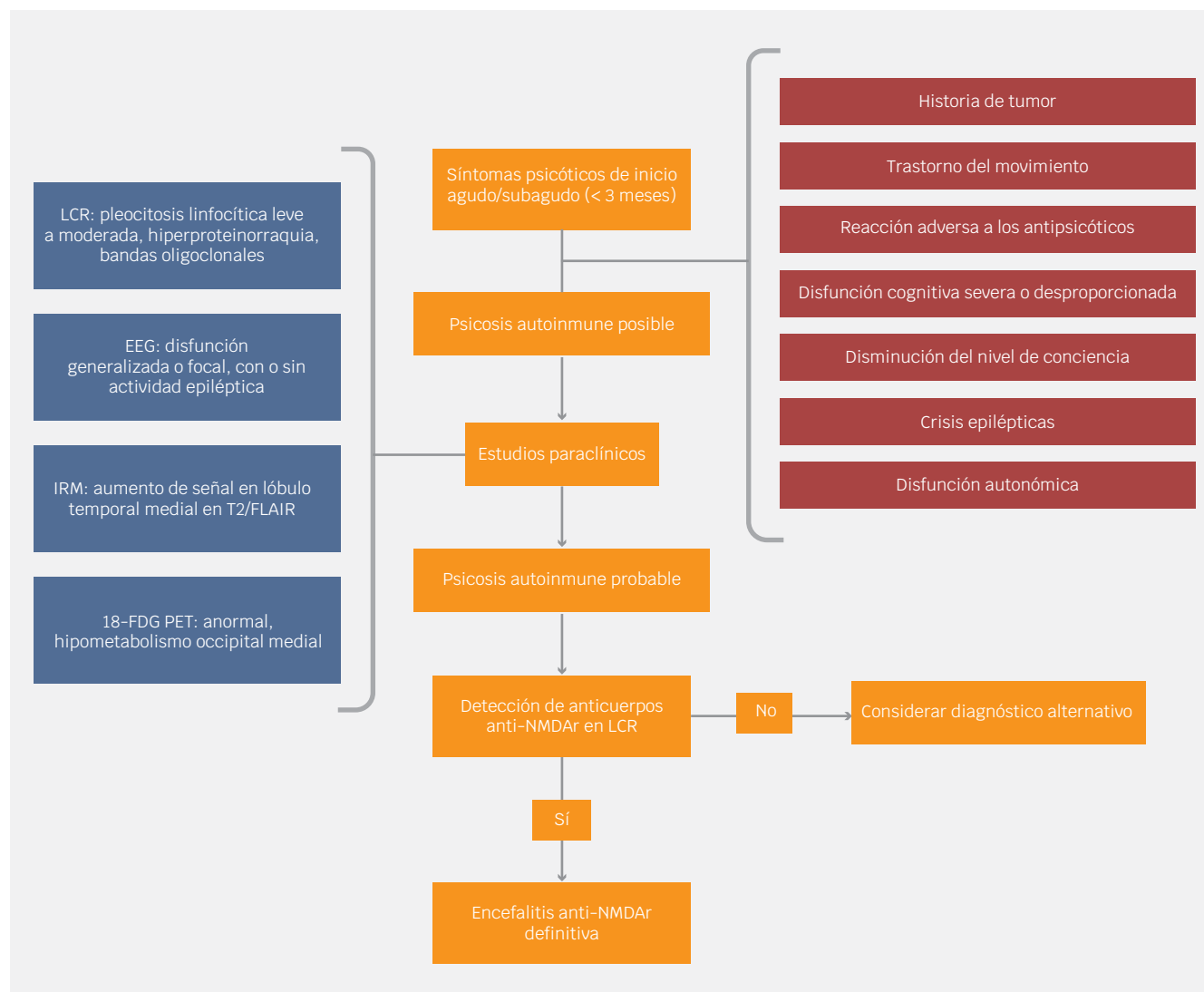


Figura 2. Abordaje diagnóstico ante la sospecha de encefalitis anti-NMDAR en un episodio de psicosis.

Cuadro 3. Banderas rojas para sospechar psicosis autoinmune y encefalitis anti-NMDA

Banderas rojas para sospechas psicosis autoinmune:

- Psicosis inicio abrupto, desarrollo rápido y grave en persona sin antecedentes personales o familiares de trastorno psiquiátrico mayor con alucinaciones visuales e ideas delirantes pobremente sistematizadas
- Se acompaña con frecuencia de:
 1. Agitación psicomotriz
 2. Agresividad
 3. Catatonia (excitada y retardada)
 4. Compromiso cognitivo grave
- Otras formas de presentaciones neuropsiquiátricas a tener en cuenta:
 1. Delirium catatónico
 2. Mania confusional de Bell (Delirious mania)

Banderas rojas para sospechar psicosis por encefalitis autoinmune

- Prodrómo infeccioso
- Cefalea intensa de nuevo inicio
- Respuesta adversa a los antipsicóticos o la presencia de síndrome neuroléptico maligno
- Disminución de la conciencia.
- Disturbio autónomo
- Afasia, mutismo o disartria.
- Crisis epilépticas
- Discinesias
- Parestesia
- Presencia de un tumor o antecedentes de un tumor reciente

Caso clínico representativo de psicosis autoinmune

Se trata de un hombre de 23 años, con antecedentes heredo-familiares: primo paterno con dos intentos suicidas, tía paterna con cáncer de tiroides, abuelo paterno con tumoración cerebral no especificada, abuela paterna con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer y abuela materna con antecedente de cáncer de piel; niega consumo de sustancias. Respecto a la

salud mental previa niega episodios depresivos, de ansiedad, maníacos, hipomaniacos o psicóticos previos.

Inició dos meses previos a su ingreso con pérdida ponderal (11 kg) atribuida a la disminución de ingesta de alimentos, ya que realizaba únicamente una comida por día y aumento de la actividad física y corría hasta 10 km/día; además de alteraciones del sueño, con insomnio de concilia-

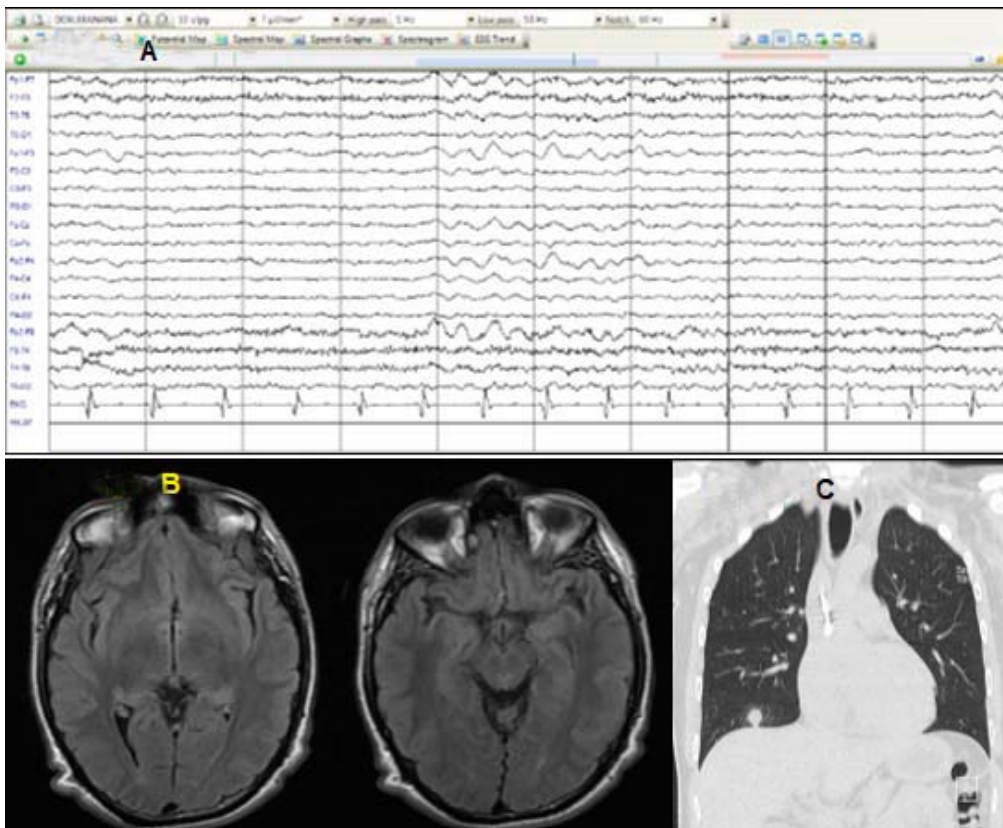


Figura 3. A) electroencefalograma anormal por ondas lentas polimorfas y monomorfas, no rítmicas, de mediana a gran amplitud en frecuencia delta theta de 3-5 Hz en región frontocentral bilateral. B) Resonancia magnética de encéfalo en secuencia T2 FLAIR corte axial, que presenta cambios de intensidad en lóbulos temporales. C) Tomografía axial computarizada de tórax corte sagital, que muestra nódulo pulmonar hacia la base derecha.

ción, por lo que dormía 3 hora/día. Un mes previo presentó indiferencia al medio, disminución de respuesta verbal cuando le hablaban sus familiares. Posteriormente se agregaron alucinaciones visuales al ver personas ajenas en su casa y alteraciones en la memoria reciente, sin recordar lo que había realizado. Presentaba ideas delirantes “de ser molestado en redes sociales, que lo habían *hackeado*”, y que “escuchaba que se reían y se burlaban de él”.

En la primera valoración neuropsiquiátrica, se encontró paciente despierto, poco cooperador, con psicomotricidad globalmente disminuida, mirada fija, disminución del parpadeo, desorientado en tiempo y circunstancia, con alteraciones en la atención, repitiendo únicamente series de tres dígitos, así como alteraciones en la memoria, con recuperación de una de cuatro palabras. No emitía habla espontáneamente ni respondía a la mayoría de las preguntas del entrevistador. Lenguaje no fluente, pero comprensible. En el discurso expresó ideas delirantes de daño y refirió que todos se rían de él y que le habían hackeado su celular.

Igualmente, se documentaron movimientos torácicos estereotipados y movimientos de flexión y abducción de miembros pélvicos. Se realizó escala de Bush y Francis para catatonía, con puntuación de *screening* de 7 y severidad de 16, a expensas de inmovilidad y estupor (1 punto), mutismo (1 punto), mirada fija (2 puntos), posturas fijas/catalepsia (1 punto), muecas (1 punto), ecopraxia (1 punto), estereotipias (2 puntos), obediencia automática (1 puntos), *gegenhalten* (3 puntos) y ambitendencia (3 puntos).

Ante esta primera valoración se integró síndrome psicótico con características atípicas (pérdida de peso, alteraciones mnésicas, orientación y catatonía), por lo que se abordó como psicosis autoinmune posible por criterios de Pollak.²⁸ Se solicitaron exámenes de laboratorio y gabinete complementarios, reportándose examen citoquímico de punción lumbar de características normales (glucosa de 65 mg/dL, proteínas de 26 mg/dL y células 1 mm³); electroencefalograma anormal por brotes de ondas lentas polimorfas y monomorfas, no rítmicas, de mediana a gran amplitud en frecuencia delta-theta de 3 a 5 Hz en región frontocentral bilateral. Se realizó resonancia

magnética de encéfalo, en la que se presentó aumento de la intensidad de señal de manera bilateral en secuencia T2 FLAIR en lóbulos frontales, ínsulas y lóbulos temporales (Figura 3).

Por las alteraciones en los exámenes complementarios y cuadro clínico, el paciente cumplió criterios de psicosis autoinmune probable, por lo que se decidió dar maniobra inmunomoduladora con bolos de metilprednisolona y cinco sesiones de recambios plasmáticos, y tratamiento sintomático con 10 mg/día de olanzapina. El paciente evolucionó a mejoría clínica, con remisión de sintomatología psicótica y catatónica, así como mejoría de sintomatología cognitiva, por lo que se decidió su egreso.

Entre los estudios de extensión se reportaron bandas oligoclonales positivas y anti-NMDAR negativo en LCR, serologías negativas para virus de la inmunodeficiencia humana, panel de reacción en cadena de la polimerasa para encefalitis viral y para *Mycobacterium tuberculosis* en LCR negativos; el estudio tomográfico de tórax reveló nódulo pulmonar de características malignas (Figura 3). El paciente fue enviado a la institución correspondiente para diagnóstico y tratamiento de la lesión pulmonar.

Conclusiones

Diferentes líneas de evidencia sugieren que una proporción de los trastornos psicóticos tienen un componente autoinmune plausible. El principal problema es que estos pacientes con frecuencia son diagnosticados como trastornos psicóticos primarios y son privados del tratamiento inmunológico. Las señales de advertencia clínica como la progresión rápida, la presencia o antecedente de tumor, la catatonía, las discinesias, las reacciones adversas graves con el uso de antipsicóticos, la disfunción cognitiva grave o desproporcionada, la disminución del nivel de conciencia, las crisis epilépticas y la disfunción autonómica significativa deben obligar a la realización de exámenes complementarios (resonancia cerebral, electroencefalograma y LCR). Ante hallazgos compatibles con psicosis autoinmune probable, los anticuerpos en LCR deben solicitarse sin retrasar el inicio de la inmunoterapia.

Referencias

1. Pape K, Tamouza R, Leboyer M, Zipp F. Immunoneuropsychiatry - novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(6):317-328. DOI: 10.1038/s41582-019-0174-4
2. Al-Diwani AAJ, Pollak TA, Irani SR, Lennox BR. Psychosis: an autoimmune disease? *Immunology*. 2017;152(3):388-401. DOI: 10.1111/imm.12795.
3. Ellul P, Groc L, Tamouza R, Leboyer M. The clinical challenge of autoimmune psychosis: learning from Anti-NMDA receptor autoantibodies. *Front Psychiatry*. 2017;8:1-6. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00054
4. Pollak TA, Lennox B, Vincent A, Müller S, Benros ME, Prüss H, et al. An international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin: the concept of autoimmune psychosis. *Lancet Psychiatry*. 2019;30290-30291.
5. Maat P, de Graaff E, van Beveren NM, Hulsenboom E, Verdijk RM, Koorengel K, et al. Psychiatric phenomena as initial manifestation of encephalitis by anti-NMDAR antibodies. *Acta Neuropsychiatr*. 2013;25(3):128-136. DOI: 10.1111/acn.12013
6. Maneta E, García G. Psychiatric manifestations of anti-NMDA receptor encephalitis: neurobiological underpinnings and

- differential diagnostic implications. *Psychosomatics*. 2014;55(1):1-8. DOI: 10.1016/j.psym.2013.06.002
7. Herken J, Prüss H. Red flags: Clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients. *Front Psychiatry*. 2017;8:25. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00025
 8. Zandi MS, Irani SR, Lang B, Waters P, Jones PB, McKenna P, et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol*. 2011;258(4):686-688. DOI: 10.1007/s00415-010-5788-9
 9. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157-165. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1
 10. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). EE. UU.: American Psychiatric Association; 2013.
 11. Ramírez-Bermúdez J, Sosa-Ortiz A. Principios de neuropsiquiatría. Abordaje de los síndromes neuropsiquiátricos. México: Asociación Psiquiátrica Mexicana; 2018.
 12. How OS. Psychotic disorders. *A Prim Child Adolesc Psychiatry*. 2008;193-214.
 13. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, et al. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2019;39(1):31-59. DOI: 10.1007/s10571-018-0632-3
 14. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(1):13-23. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.1.13
 15. Ramírez-Bermúdez J, Ruiz-Chow A, Pérez-Neri I, Soto-Hernández JL, Flores-Hernández R, Nente F, et al. Cerebrospinal fluid homovanillic acid is correlated to psychotic features in neurological patients with delirium. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30(4):337-343. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2008.01.007
 16. Ramírez-Bermúdez J, Pérez-Neri I, Montes S, Nente F, Ramírez-Abascal M, Carrillo-Mezo R, et al. Dopaminergic hyperactivity in neurological patients with delirium. *Arch Med Res*. 2019;50(8):477-483. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.11.002
 17. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 2020;19(1):15-33. DOI: 10.1002/wps.20693
 18. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: Dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr*. 2018;23(3):187-191. DOI: 10.1017/S1092852918001013
 19. Selvaraj S, Arnone D, Cappai A, Howes O. Alterations in the serotonin system in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;45:233-245. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.06.005
 20. Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP, Liu L, Babulas VP, Susser ES. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):767-773. DOI: 10.1176/appi.ajp.d162.4.767
 21. Takei N, Van Os J, Murray RM. Maternal exposure to influenza and risk of schizophrenia: a 22 year study from The Netherlands. *J Psychiatr Res*. 1995;29(6):435-445. DOI: 10.1016/0022-3956(95)00031-3
 22. Pedersen MS, Benros ME, Agerbo E, Børglum AD, Mortensen PB. Schizophrenia in patients with atopic disorders with particular emphasis on asthma: a Danish population-based study. *Schizophr Res*. 2012;138(1):58-62. DOI: 10.1016/j.schres.2012.02.019
 23. Benros ME, Eaton WW, Mortensen PB. The epidemiologic evidence linking autoimmune diseases and psychosis. *Biol Psychiatry*. 2014;75(4):300-306. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.09.023
 24. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: A 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(12):1303-1310. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11030516
 25. Mané-Damas M, Hoffmann C, Zong S, Tan A, Molenaar PC, et al. Autoimmunity in psychotic disorders. Where we stand, challenges and opportunities. *Autoimmun Rev*. 2019;18(9):102348. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102348
 26. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005;58(4):594-604. DOI: 10.1002/ana.20614
 27. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61(1):25-36. DOI: 10.1002/ana.21050
 28. Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, van Elst LT, et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):93-108. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30290-1
 29. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, Boydell J, et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2012;7(3):e31660. DOI: 10.1371/journal.pone.0031660
 30. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB, Jones PB. International incidence of psychotic disorders, 2002-17: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2019;4(5):e229-e244. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30056-8
 31. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 2009;33(3-4):197-207. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.09.008
 32. Cullen AE, Holmes S, Pollak TA, Blackman G, Joyce DW, Kempton MJ, et al. Associations between non-neurological autoimmune disorders and psychosis: a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2019;85(1):35-48. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.06.016
 33. Jeltsch-David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(10):579-596. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.148
 34. Frago-Loyo H, Cabiedes J, Orozco-Narváez A, Dávila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, Diamond B, et al. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis. *PLoS One*. 2008;3(10):e3347. DOI: 10.1371/journal.pone.0003347

35. Zhou JY, Xu B, Lopes J, et al. Hashimoto encephalopathy: literature review. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(3):285-290. DOI: 10.1111/ane.12618
36. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):899-904. DOI: 10.1093/cid/cir1038
37. Zhang L, Wu M-Q, Hao ZL, Vance-Chiang SM, Shuang K, Lin M-T, et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic review of reported cases. *Epilepsy Behav.* 2017;68:57-65. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.12.019
38. Steiner J, Walter M, Glanz W, Sarnyai Z, Bernstein H-G, Vielhaber S, et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: Specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(3):271-278. DOI: 10.1001/2013.jamapsychiatry.86
39. van Sonderen A, Schreurs MW, Wirtz PW, Sillevs-Smitt PAE, Titulaer MJ. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: the evolution of a disease entity over time. *Autoimmun Rev.* 2016;15(10):970-974. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.018
40. Oviedo-Salcedo T, de Witte L, Kümpfel T, Kahn RS, Falkai P, Eichhorn P, et al. Absence of cerebrospinal fluid antineuronal antibodies in schizophrenia spectrum disorders. *Br J Psychiatry.* 2018;212(5):318-320. DOI: 10.1192/bjp.2018.24
41. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radošević M, Mannara F, Leypoldt F, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1045-1057. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3
42. van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sánchez E, de Bruijn MAAM, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology.* 2016;87(14):1449-1456. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003173
43. Vogrig A, Muñoz-Castillo M, Desestret V, Joubert B, Honnorat J. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420932797. DOI: 10.1177/1756286420932797
44. Patterson KR, Dalmau J, Lancaster E. Mechanisms of Caspr2 antibodies in autoimmune encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol.* 2018;83(1):40-51. DOI: 10.1002/ana.25120
45. Jia Y, Li M, Wang H, Zhang M, Wang Y. The peculiar clinical symptoms and treatment of limbic encephalitis associated with AMPA receptor antibody. *Eur Neurol.* 2021;84(3):206-211. DOI: 10.1159/000515592
46. Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies. *Neurology.* 2015;84(24):2403-2412. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001682
47. Guo CY, Gelfand JM, Geschwind MD. Anti-gamma-aminobutyric acid receptor type A encephalitis: a review. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(3):372-380. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000814
48. Zhu F, Shan W, Lv R, Li Z, Wang Q. Clinical characteristics of anti-GABA-B receptor encephalitis. *Front Neurol.* 2020;11:403. DOI: 10.3389/fneur.2020.00403
49. Dubey D, Lennon VA, Gadoth A, Pittock SJ, Flanagan EP, Schmelting JE, et al. Autoimmune CRMP5 neuropathy phenotype and outcome defined from 105 cases. *Neurology.* 2018;90(2):e103-e110. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004803
50. Crespo-Burillo JA, Hernando-Quintana N, Ruiz-Palomino P, et al. Chorea secondary to striatal encephalitis due to anti-CV2/CRMP5 antibodies. Case description and review of the literature. *Neurologia.* 2015;30(7):451-453. DOI: 10.1016/j.nrleng.2013.10.025
51. Balint B, Vincent A, Meinck HM, Irani SR, Bathia KP. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain.* 2018;141(1):13-36. DOI: 10.1093/brain/awx189
52. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol Rev.* 2017;97(2):839-887. DOI: 10.1152/physrev.00010.2016
53. Dai X, Kuang L, Feng L, Yi X, Tang W, Liao Q, et al. Anti-dopamine receptor 2 antibody-positive encephalitis in adolescent. *Front Neurol.* 2020;11:471. DOI: 10.3389/fneur.2020.00471
54. Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M, Sabater L, Titulaer MJ, Martínez-Hernández E, et al. DPPX antibody-associated encephalitis. *Neurology.* 2017;88(14):1340-1348. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003796
55. Spatola M, Sabater L, Planagumà J, Martínez-Hernández E, Armangué T, Prüss H, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects. *Neurology.* 2018;90(22):e1964-e1972. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005614
56. Gaig C, Graus F, Compta Y, Högl B, Bataller L, Brüggemann N, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology.* 2017;88(18):1736-1743. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003887
57. Najjar S, Steiner J, Najjar A, Bechter K. A clinical approach to new-onset psychosis associated with immune dysregulation: the concept of autoimmune psychosis. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):40. DOI: 10.1186/s12974-018-1067-y
58. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9
59. Jeannin-Mayer S, André-Obadia N, Rosenberg S, Boutet C, Honnorat J, Antoine JC, et al. EEG analysis in anti-NMDA receptor encephalitis: description of typical patterns. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(2):289-296. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.10.017
60. Bayliss L, Restrepo-Martínez M, Duarte A, Borja C, Espinola-Nadurille M. Are we missing subtle forms of anti-N-Methyl-D-Aspartate encephalitis with the current diagnostic approach? A case report. *J Psychiatr Pract.* 2019;25(5):383-390. DOI: 10.1097/PRA.0000000000000412
61. Probasco JC, Solnes L, Nalluri A, Cohen J, Jones KM, Zan E, et al. Decreased occipital lobe metabolism by FDG-PET/CT. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2017;5(1):1-9. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000413
62. Kerik-Rotenberg N, Díaz-Meneses I, Hernández-Ramírez R, Muñoz-Casillas R, Reynoso-Mejía CA, Flores-Rivera J, et al. A metabolic brain pattern associated with Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis. *Psychosomatics.* 2020;61(1):39-48. DOI: 10.1016/j.psym.2019.08.007

63. Yuan J, Guan H, Zhou X, et al. Changing brain metabolism patterns in patients with ANMDARE serial 18F-FDG PET/CT findings. *Clin Nucl Med*. 2016;41(5):366-370. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001164
64. González-Valcárcel J, Rosenfeld MR, Dalmau J. Differential diagnosis of encephalitis due to Anti-NMDA receptor antibodies. *Neurologia*. 2011;25(7):409-413. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101880/>
65. Kuppuswamy PS, Takala CR, Sola CL. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: A case series, literature review and future directions. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(4):388-391. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2014.02.010
66. Warren N, O'Gorman C, McKeon G, Swayne A, Blum S, Siskind D. Psychiatric management of anti-NMDAR encephalitis: a cohort analysis. *Psychol Med*. 2021;51(3):435-440. DOI: 10.1017/S0033291719003283
67. Lejuste F, Thomas L, Picard G, et al. Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(5):e280. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000280
68. Yamanaka D, Kawano T, Tateiwa H, Iwata H, Locatelli FM, Yokoyama M. Successful management of dexmedetomidine for postoperative intensive care sedation in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis: a case report and animal experiment. *Springerplus*. 2016;5(1):1380. DOI: 10.1186/s40064-016-3079-3
69. Warren N, Grote V, O'Gorman C, Siskind D. Electroconvulsive therapy for anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a systematic review of cases. *Brain Stimul*. 2019;12(2):329-334. DOI: 10.1016/j.brs.2018.11.016
70. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J, et al. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol*. 2013;70(9):1133-1139. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.3216
71. Broadley J, Seneviratne U, Beech P, Buzzard K, Butzkueven H, O'Brien T, et al. Prognosticating autoimmune encephalitis: a systematic review. *J Autoimmun*. 2019;96:24-34. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.10.014
72. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Iizuka T, Kawachi I, Bataller L, et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2013;81(12):1058-1063. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a49c
73. Finke C, Kopp UA, Prüss H, Dalmau J, Klaus-Peter W, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):195-198. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300411
74. Gibson LL, McKeever A, Coutinho E, Finke C, Pollak TA. Cognitive impact of neuronal antibodies: encephalitis and beyond. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):304. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41398-020-00989-x.pdf>
75. Witt JA, Helmstaedter C. Neuropsychological evaluations in limbic encephalitis. *Brain Sci*. 2021;11(5):576. DOI: 10.3390/brainsci11050576

ORCID

Miguel Restrepo-Martínez, 0000-0002-6382-2699; Juan Carlos López-Hernández, 0000-0003-3419-5160; Mariana Espinola-Nadurille, 0000-0002-7104-4030; Leo Bayliss, 0000-0003-3286-6741; Raúl Medina-Rioja, 0000-0002-6764-6960; Victoria Martínez-Ángeles, 0000-0001-7793-6956; Javier Andrés Galnares-Olalde, 0000-0003-3004-6221; José Alberto Téllez-Martínez, 0000-0001-5113-2562; Jesús Ramírez-Bermúdez, 0000-0003-2879-5258

Main biases in clinical research

Principales sesgos en la investigación clínica

Jessie Nallely Zurita-Cruz,¹ Miguel Ángel Villasís-Keever²

Abstract

In developing a research protocol, authors must consider the possible errors that may occur throughout the study. In clinical research, two types of biases are recognized: random errors and systematic errors; the latter are called biases. To date, dozens of biases have been described, which is why the purpose of this article is to describe the main biases that can occur in clinical research studies, as well as strategies to avoid them or to minimize their effects. Since there are several classifications, in order to provide a more practical overview in this review, the biases are grouped into three types: selection biases, information (or performance) biases, and confounding biases. In addition, to make it even more specific, we describe the biases considering the purpose of the research: prognosis, therapeutics, causality, and diagnostic test studies.

Key words: Random errors; Systematic errors; Biases; Clinical research; Review

Resumen

En la elaboración de un protocolo de investigación, los autores deben tomar en cuenta los posibles errores que puedan ocurrir a lo largo del estudio. En la investigación clínica se reconocen dos tipos: los errores aleatorios y los errores sistemáticos, estos últimos se denominan sesgos. A la fecha se han descrito decenas de sesgos, por lo que este artículo tiene como objetivo describir los principales sesgos que pueden ocurrir en los estudios de investigación clínica, así como la forma para evitarlos o minimizar sus efectos. En virtud de que existen varias clasificaciones, en la presente revisión y, a fin de disponer un panorama más práctico, los sesgos se agrupan en tres: sesgos de selección, sesgos de información (o ejecución) y sesgos de confusión. Además, para una descripción más específica, se toma en cuenta el propósito del estudio: pronóstico, terapéutica, causalidad y la evaluación de una prueba diagnóstica.

Palabras clave: Errores aleatorios; Errores sistemáticos; Sesgos; Investigación clínica; Revisión

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Ciudad de México, México

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

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

Recibido: 29-10-2021

Aceptado: 29-10-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i4.1003

Introducción

Desde hace cinco años, en los diferentes artículos sobre metodología de la investigación que se han publicado en *Revista de Alergia de México*, se han definido diversos aspectos para realizar estudios de investigación clínica de buena calidad. Así, se ha señalado la importancia de lo siguiente:

- Elegir el mejor diseño de investigación para responder a la pregunta de planteada.
- Identificar las características necesarias que ayudarán a distinguir adecuadamente la población de estudio.
- Calcular el número de participantes (tamaño de muestra) indispensable a fin de cumplir los objetivos de estudio.
- Evaluar con técnicas válidas las variables en investigación.
- Ejecutar cada etapa de la investigación con personal capacitado e instrumentos de medición óptimos, con el propósito de obtener datos confiables.
- Seleccionar adecuadamente la(s) prueba(s) estadísticas para presentar los resultados apropiadamente.^{1,2,3,4,5,6}

Una investigación de calidad es la que está libre de errores, para lograrlo cada uno de los seis puntos señalados deben ser considerados en la planeación de un estudio. A fin de conseguir un buen estudio, al elaborar el protocolo los autores deben tomar en cuenta los posibles errores que puedan cometerse durante la investigación. En general, se debe reconocer que en cualquier estudio pueden ocurrir errores aleatorios y errores sistemáticos; estos últimos se denominan sesgos. Lo anterior es trascendente cuando se revisa la publicación de los resultados de una investigación, ya que, si se detectan sesgos, es posible que no sea apropiado utilizar esa información para su aplicación en un paciente en particular en vista que el efecto a observar no será similar a lo señalado por los autores.^{7,8}

Este artículo tiene como objetivo describir los principales sesgos que pueden ocurrir en los estudios de investigación clínica, así como la forma de evitarlos o minimizar sus efectos.

Errores aleatorios

Los errores aleatorios se presentan en cualquier investigación y, en general, ocurren en el momento de realizar las mediciones, tanto por los instrumentos utilizados, como por las *variaciones normales* en los participantes de los estudios. Se considera que los datos obtenidos son reales cuando se toman en cuenta tres puntos principales:

- Se utiliza el instrumento óptimo para hacer la medición que se está evaluado.
- El instrumento se encuentra calibrado en el momento de realizar las mediciones.
- El personal que efectúa la medición tiene un método estandarizado.⁶

Por ejemplo, un lector podría asumir que el peso corporal obtenido será correcto, si en un protocolo se señala que para la medición se utilizará una báscula que se calibra cada seis meses, que el personal que lo realizará ha sido capacitado y que el participante en el estudio se medirá en la mañana, antes de consumir alimentos, con mínima ropa y sin zapatos.

A pesar de realizar los tres puntos señalados, es posible que después de hacer dos o más mediciones al mismo participante, repitiendo exactamente la misma técnica, se obtengan variaciones (mínimas) en los valores obtenidos. Esta variación es el error aleatorio. Regresando al ejemplo del peso; si en una primera medición se obtuvo un peso de 72.300 kg y en la segunda 72.250 kg, la variación será de 50 g, lo cual deberá considerarse como un error aleatorio.

En contraste con los sesgos, los errores aleatorios comprometen la confiabilidad, más que la validez. Esto significa que, los errores aleatorios se relacionan con la variabilidad de los resultados, lo cual se puede traducir como menor precisión. Esta variabilidad se puede reducir de diferentes formas. La primera es al disminuir la varianza (o variabilidad intrasujeto), por ejemplo, retomando la medición del peso, se recomienda llevar a cabo tres mediciones diferentes (usando la misma técnica) al mismo sujeto y, posteriormente promediarlas. De esta forma, al calcular el promedio se reduce la varianza. Otra manera de reducir la variabilidad es aumentando el tamaño de la muestra, ya que entre mayor sea el número de participantes la varianza disminuirá (menor variabilidad entre sujetos).^{6,9}

Errores sistemáticos o sesgos

Los sesgos son los errores que ocurren, generalmente, por problemas metodológicos y, a diferencia de los errores aleatorios, se pueden evitar.¹⁰ Para que un estudio esté libre de sesgo, es necesario identificarlos y eliminarlos durante la planeación y elaboración de un protocolo; sin embargo, es posible que no se pueda descartarlos, pero dado que ya se sabe de su existencia, los autores tienen la oportunidad de minimizar sus efectos en el momento de llevar a efecto el análisis estadístico, mediante el uso de modelos multivariantes, como el análisis de regresión logística, regresión lineal, o el de riesgos proporcionales de Cox.⁸

Cuando un estudio se realizó con uno o más sesgos, la validez de los hallazgos está en duda, ya que el efecto que tiene su presencia radica en que pueden subestimar o sobreestimar los resultados obtenidos. Retomando el ejemplo del registro del peso, en caso de que no se tome en cuenta que el participante consumió alimentos antes de su medición, la consecuencia será que el peso que se obtenga probablemente será más alto. Esto puede ser trascendente si el estudio tiene como objetivo demostrar la eficacia de una dieta para disminuir peso en sujetos con obesidad; en los resultados se puede

encontrar equivocadamente que con la dieta no hubo cambio en el peso de los participantes. En los estudios de causalidad, la subestimación o la sobrestimación se observa con la disminución o aumento de los valores de razón de momios (RM) o riesgo relativo (RR), respectivamente. Pero también puede suceder que se impida demostrar que existe asociación de un factor de riesgo con el desarrollo de una enfermedad o, por el contrario, encontrar una asociación espuria.

Aunque un estudio con sesgos conlleva a no confiar en los resultados del estudio porque puede ser que no sean verdaderos, existen situaciones particulares que esto no ocurre. A esta última situación algunos autores han optado por denominar el efecto de los sesgos en dos categorías: sesgos *diferenciales* y *no diferenciales*. Los primeros son los que, con la presencia de sesgo(s) origina que los resultados sean equivocados (*diferentes* a lo obtenido). Mientras que, en los sesgos no diferenciales, los resultados se podrán asumir como verdaderos; es decir, su presencia no modifica los resultados.¹¹

Clasificación de los sesgos

El estudio de los sesgos tiene varias décadas, por lo que se han identificado múltiples; para el año 2010, mediante una revisión de la literatura, se describieron 235 tipos de sesgos diferentes.¹² Por el número de sesgos, en el pasado ya se han descrito diferentes formas de clasificarlos;⁸ para los fines de la presente publicación, pero incluyendo exclusivamente los sesgos que ponen en riesgo la validez interna, los clasificaremos desde el punto de vista clínico-epidemiológico en tres grupos principales:^{9,10,11}

- a) *Sesgos de selección*. Este tipo de errores ocurren por diversas circunstancias, ya sea por la forma que fueron elegidos los participantes en el marco de muestreo (casos consecutivos, en lugar de haber sido mediante aleatorización). También cuando los criterios para ingresar al estudio no están suficientemente definidos o porque los investigadores no siguen apropiadamente los procedimientos diagnósticos; lo cual puede derivar clasificar equivocadamente a los participantes (mala clasificación), por ejemplo, identificar al participante como sanos, cuando en realidad es un enfermo, o viceversa.
- b) *Sesgos de información o ejecución*. Este grupo corresponde a los errores que suceden inmediatamente después de la selección de los participantes, es decir, en la fase de la recolección de los datos en un proyecto de investigación. En general, se refiere a cualquier condición que influya sobre la calidad de la obtención de la información o de los datos que constituyen las variables de interés. En este grupo se incluyen problemas relacionados con la falta de estandarización para la recolección de los datos, por parte de los investigadores, la utilización de instrumentos que no son los óptimos (o válidos) para las mediciones a realizar, o bien, a pesar de que los instrumentos

sean adecuados, no se calibren o tengan el mantenimiento requerido; o bien, generados por los participantes en el estudio, cuando no se consideran situaciones que afectan los resultados de estudios, por ejemplo, tiempo de ayuno insuficiente antes de tomar muestras sanguíneas, o la hipertensión de bata blanca.

Considerando esto último, los sesgos se pueden evitar cuando se dan instrucciones precisas a los participantes y al seguir estrictamente las pautas estipuladas en el protocolo de investigación.⁶ Además, es conveniente señalar que, en los sesgos de información también puede ocurrir la *mala clasificación*. Esto es trascendente en los estudios donde la variable dependiente principal es la condición clínica de los participantes, al término del estudio. Por ejemplo, cuando los investigadores desean identificar si hubo mayor tasa de curación por el empleo de un nuevo tratamiento en comparación con el tratamiento habitual, pero no tienen un proceso estandarizado o utilizan instrumentos inapropiados para determinar el efecto terapéutico, entonces la clasificación de un paciente como curado o no curado, puede ser errónea.

- c) *Sesgos de confusión*: Estos sesgos se presentan durante el análisis e interpretación de los datos, ya que se puede llegar a inferencias erróneas o espurias. Se pueden presentar en cualquier diseño de investigación. Por ejemplo, los autores pueden asumir que existe una asociación causal entre una determinada exposición (o factor de riesgo) y el evento de interés, pero sin considerar las variables de confusión, por lo cual, dicha asociación no es correcta.

Esta primera agrupación permite disponer de un panorama general para ubicar los múltiples sesgos. Sin embargo, en cualquiera de los tres grupos se integran aún múltiples sesgos, por lo cual, parece conveniente tratar de diferenciarlos aún más para disponer de una visión más práctica cuando se está elaborando un protocolo de investigación, o bien, en la lectura de los resultados de una investigación. De esta forma, a continuación nos concentraremos a describir los sesgos que consideramos más importantes, tomando en cuenta el propósito de la investigación, pero haciendo la aclaración de que existen mucho más, por lo que los lectores interesados deberán consultar otras fuentes.

Sesgos de acuerdo con el propósito de la investigación

Los diseños de acuerdo con el propósito del estudio son los siguientes:

- Estudios para determinar la eficacia/efectividad de una intervención (ya sea terapéutica, preventiva o educativa).
- Estudios para conocer los pronósticos de las enfermedades.

| Cuadro 1. Principales sesgos de acuerdo con el propósito del estudio | | |
|--|---|---|
| Propósito de la investigación: mejor diseño | Sesgos de selección | Sesgos de información o ejecución |
| Pronóstico | | |
| Estudio de una cohorte | <ul style="list-style-type: none"> • Susceptibilidad pronóstica • Tiempo de espera (<i>lead-time*</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • De detección • De desgaste (<i>attrition*</i>) |
| Terapéutica | | |
| Ensayo clínico aleatorizado | <ul style="list-style-type: none"> • Susceptibilidad pronóstica • Asignación | <ul style="list-style-type: none"> • De desgaste • De detección • Reporte |
| Causalidad | | |
| Estudio de cohortes | <ul style="list-style-type: none"> • Mala clasificación | <ul style="list-style-type: none"> • De detección • Migración • Desgaste |
| Casos y controles | <ul style="list-style-type: none"> • Mala clasificación • Por tipo de admisión o de Berkson (<i>admission rate*</i>) • De prevalencia-incidencia o de Neyman | <ul style="list-style-type: none"> • De detección • Del recuerdo o memoria |
| Evaluación de una prueba diagnóstica | | |
| Transversal analítico | Espectro de la enfermedad | <ul style="list-style-type: none"> • Verificación (parcial y deferencial) • Incorporación • Sospecha diagnóstica • Resultados no concluyentes |

*Término usado en idioma inglés.

- Estudios para establecer las causas o factores de riesgo de las enfermedades.
- Estudios que evalúan la precisión o exactitud (sensibilidad y especificidad) de las pruebas diagnósticas.
- Estudios sobre frecuencia (prevalencia, incidencia) de las enfermedades.^{1,2}

Los sesgos particulares se describen tomando en cuenta los mejores diseños para resolver los propósitos. Por ejemplo, el ensayo clínico aleatorizado (ECA) es el ideal para determinar el beneficio de una intervención. En el Cuadro 1 se señalan los sesgos por el propósito del estudio.

Sesgos en estudios pronóstico

Los estudios de pronóstico tienen, en general, tres objetivos:

- Describir la evolución de un grupo de pacientes, a partir de que iniciaron a estar enfermos.

- Identificar los factores asociados con el pronóstico.
- Generar escalas de pronóstico. El estudio de una cohorte constituye el mejor diseño para identificar el pronóstico de las enfermedades; el estudio inicia con la identificación de pacientes que ya tienen alguna enfermedad, tratando de incluir sujetos en un mismo estadio de la enfermedad. Posteriormente los pacientes son vigilados durante el tiempo suficiente para que desarrollen la variable de resultado (por ejemplo, muerte/supervivencia, complicaciones, progresión de la enfermedad, curación, etcétera).¹³

Los cuatro sesgos (Cuadro 1) que consideramos son los más trascendentes en los estudios de pronóstico, son dos sesgos de selección y dos de ejecución.¹³ El sesgo de *susceptibilidad pronóstica* tiene que ver con el estadio o la gravedad de los pacientes en estudio. Cuando se incluyen pacientes con diferentes estadios o grados, entonces el pronóstico será diferente: cuanto más graves, mayor número de complicaciones

se observarán, o bien, en un tiempo más corto. Lo contrario puede ocurrir en etapas tempranas de la enfermedad. Sin embargo, los estudios con pacientes en una misma etapa de la enfermedad son más difíciles de realizar porque se requiere más tiempo para el reclutamiento. Ante esta situación, los resultados podrán considerarse como válidos, siempre y cuando, los autores describan independientemente el pronóstico de los pacientes de acuerdo con el estadio o gravedad que presentaban al momento del inicio del estudio, por ejemplo, mediante análisis estratificado.

Sesgo de tiempo de espera (lead-time bias). Los pacientes que se diagnostican mediante estudios de escrutinio es posible que tengan un mayor tiempo de supervivencia, en comparación con quienes se diagnostican habitualmente, es decir, cuando se presentan los primeros signos o síntomas de la enfermedad. Esta diferencia en el periodo de tiempo puede conducir a estimar erróneamente la probabilidad de cuánto se espera que un individuo pueda vivir o morir, una vez que se diagnostica la enfermedad.

El *sesgo de detección* se refiere a dos condiciones que ocurren durante la fase de selección de los pacientes a incluir en el proyecto de investigación. La primera condición para asegurar un estudio de buena calidad y el diagnóstico de la enfermedad en dicho estudio es que debe realizarse con los criterios más apropiados y actualizados. Mientras que la segunda condición puede ocurrir al inicio del seguimiento o vigilancia; en un estudio sin este sesgo, ningún paciente debe presentar la variable de desenlace en evaluación (por ejemplo, daño renal en pacientes con diabetes).

En cuanto a los dos sesgos de ejecución o información, es importante destacar que también puede estar presente el *sesgo de detección*. A diferencia de lo descrito en el párrafo anterior, el error sistemático se presenta cuando se identifica, intencionadamente, la variable de desenlace en los pacientes con mayor susceptibilidad para presentarla. Por ejemplo, si en el momento de realizar la evaluación de una complicación se conoce que el paciente se encuentra en un estadio más avanzado de la enfermedad, será más probable que asuma que ya tiene la complicación. Esta situación sucede con mayor frecuencia cuando la forma de evaluar la variable de desenlace *no es dura* (como los resultados de un examen de laboratorio), y requiere la participación del investigador (por ejemplo, exploración física en la búsqueda de signos anormales, o la interpretación de estudios de rayos X). Para evitar este sesgo, todos los encargados de evaluar la variable de desenlace deberán estar cegados, es decir, desconocerán las condiciones de los pacientes, a fin de obtener información (más) objetiva.

Sesgo de desgaste (attrition): en los estudios donde se evalúa la evolución de los pacientes, es necesario que todos los participantes incluidos continúen su vigilancia durante el tiempo mínimo necesario para que aparezca la variable de resultado. En los estudios que requieren mayor tiempo de vi-

gilancia, hay más probabilidad de que los pacientes no regresen y, entonces, se desconocerá si desarrollaron o no la variable de resultado. Esto último se denomina pérdidas durante el seguimiento, lo cual corresponde al sesgo de desgaste; por supuesto, existe un gradiente ya que entre mayor número de pérdidas será menor la validez del estudio.

Sesgos en estudios sobre terapéutica

Como se comentó, el ECA es el mejor estudio para determinar la eficacia o efectividad de una maniobra o intervención; ya sea que la intervención tenga fines terapéuticos, preventivos o educativos. En los ECA, la forma de evaluar si dicha intervención sirve es al comparar la proporción tanto de efectos benéficos como de efectos colaterales entre un grupo que recibe (grupo experimental) y otro que no recibe (grupo control) la intervención en estudio. Cuando, en comparación al grupo control, en el grupo experimental se observa mayor número de beneficios y menor proporción de efectos adversos, entonces podremos confirmar que la intervención es efectiva o eficaz. Se debe recordar que la eficacia es cuando el grupo control recibe placebo; mientras que si recibe un tratamiento similar, entonces se denomina efectividad.¹⁴

En la Cuadro 1 se señalan los cinco sesgos específicos en los estudios sobre terapéutica: uno de selección y cuatro de ejecución.^{15,16} El de selección se puede denominar como *sesgo de susceptibilidad pronóstica*, lo cual significa la posibilidad de que los elegidos para estar en cualquiera de los dos grupos tengan ciertas características clínicas que los haga más o menos propensos para que en los participantes en el estudio se observen los beneficios de la intervención en estudio. Este sesgo se evita cuando se lleva a cabo una apropiada la aleatorización, es decir, otorgar la misma probabilidad de asignar a los participantes al grupo experimental o al grupo placebo. Se espera que la aleatorización haga homogéneos ambos grupos al momento del inicio de la investigación, para que las características clínicas sean similares. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que a pesar de que los autores señalan que se realizó aleatorización es posible que no se cumpla; esto sucede cuando los investigadores conocen la secuencia de dicha aleatorización y, entonces pueden cambiar del grupo asignado a uno o más participantes, al suponer que puede ser mejor dar el tratamiento experimental o el tratamiento en comparación. Esto se denomina *sesgo de asignación (allocation, en inglés)*; para evitarlo, la mejor estrategia es tener una tercera persona que otorgue el tratamiento, tal y como fue planteado por la aleatorización.

Sesgo de desempeño. En un ECA, el efecto que de una intervención tiene que ver primordialmente con el cumplimiento terapéutico, de tal forma que los participantes sigan las indicaciones. Por ejemplo, si se trata de la evaluación de un fármaco, los participantes deberán tomar las dosis en el horario y número que fueron prescritas, durante todo el tiempo de duración del estudio. En caso de desviaciones, tanto en

el grupo experimental como en el control, los resultados no serán confiables. El sesgo se evita cuando los participantes están cegados (desconocen a qué grupo pertenecen) impide que se deje de tomar uno u otro tratamiento. Esto se puede lograr si ambos tratamientos o intervenciones son iguales (por ejemplo, en caso de fármacos, las tabletas serán del mismo color y sabor). También este cegamiento ayuda evitar que el personal médico (diferente al grupo de investigación) ofrezca otros tratamientos que puedan potenciar o disminuir el efecto(s) terapéutico(s) o adverso(s) en evaluación.

Sesgo de detección. Esto es similar a lo que se comentó en los estudios de pronóstico. Como se señaló, para evitar este sesgo es esencial el cegamiento de quienes evaluarán la(s) variable(s) de resultado. En los ECA se refiere específicamente a que los investigadores desconocerán si los participantes corresponden al grupo con la maniobra experimental o al grupo control.

Sesgo de desgaste. Es igual a los estudios de pronóstico; sin embargo, en los ECA se debe tomar en cuenta que, en los pacientes considerados como pérdidas, es indispensable conocer las razones de la discontinuación del tratamiento (tanto del grupo experimental como del control). Por ejemplo, los pacientes decidieron suspender el tratamiento por los efectos adversos de la intervención en evaluación, o porque los pacientes no mejoraron o se agravaron. Esto podría ser muy trascendente para la evaluación global de la intervención, por lo que, para evitar este sesgo, el análisis estadístico a realizar debe ser por *intención a tratar*. Esto significa que todos los participantes aleatorizados deben ser considerados que terminaron el estudio, tal como fue planeado. Cuando el análisis se lleva a cabo *por protocolo* (se incluye solo los participantes que terminaron apropiadamente), es posible que los resultados indiquen que la intervención sea efectiva o eficaz, lo cual podría ser incorrecto.¹⁷

Sesgo de reporte. Esto ocurre en el momento de terminar el estudio, cuando los autores deciden seleccionar algunas de las variables de resultado, en lugar de informar los resultados de todas las variables que fueron consideradas inicialmente en el protocolo. Generalmente, esta situación se presenta porque algunos datos obtenidos no corresponden con las hipótesis formuladas durante la planeación del estudio. Si bien, este fenómeno parece que ha ido disminuyendo, se debe recordar que, en el mundo, existe una tendencia a publicar únicamente lo estadísticamente significativo. Para verificar la existencia de discrepancias de los reportes finales con el protocolo, se pueden consultar en plataformas, como Clinical Trials (<https://clinicaltrials.gov>).

Sesgos en estudios sobre causalidad

Estos estudios tienen como propósito establecer la(s) posible(s) causa(s) de una enfermedad. Conviene señalar que los factores de riesgo también se pueden considerar como causa(s). Para este tipo de investigación, se reconocen dos

diseños como los mejores: estudios de cohortes, así como los de casos y controles. Para ejemplificar, usaremos el tabaquismo de los padres como factor de riesgo para el desarrollo de asma en niños. En los *estudios de cohortes*, los autores tratan de identificar si un factor puede producir una enfermedad, mediante el seguimiento de sujetos sanos. Al inicio, se establecen dos grupos de acuerdo con la presencia o no del factor en estudio: grupo expuesto (o cohorte) serán niños en edad preescolar que tienen el factor de riesgo (en el ejemplo, tabaquismo de los padres), y el grupo no expuesto (sin tabaquismo). Posteriormente, ambos grupos se vigilarán durante un tiempo —meses o años— para determinar si aparece la enfermedad (en nuestro ejemplo, asma).¹¹

En contraste, en los diseños de *casos y controles* la investigación se inicia en el desenlace, es decir, la enfermedad en estudio y no hay seguimiento de los participantes (estudio transversal). Los casos serán quienes ya tienen la condición (pacientes asmáticos) y los controles serán niños sanos. En general, la búsqueda del factor de riesgo es mediante la indagatoria de lo ocurrido en el pasado; en nuestro ejemplo, a los padres se le preguntará si han fumado y su intensidad.

En vista que estos dos diseños son muy distintos, en el Cuadro 1 se señalan los sesgos independientemente. Como se puede observar, en general, los sesgos en los estudios de cohorte son muy parecidos a los estudios de pronóstico, pero tienen particularidades que a continuación señalamos.

En los *estudios de cohortes* para determinar si un factor de riesgo incrementa la probabilidad del desarrollo de una enfermedad, en el inicio del estudio, los participantes generalmente son sujetos sanos. Uno de los sesgos de selección ocurre cuando uno o más participantes ya tienen la enfermedad en estudio (en nuestro ejemplo, asma), es decir, en estos sujetos ya ocurrió el desenlace antes de iniciar su vigilancia. Si este se presenta habrá una mala clasificación como señalar que un sujeto es sano cuando no lo es. Particularmente, este sesgo tendrá mayor trascendencia cuando hay mayor número de sujetos mal clasificados en el grupo expuesto. Retomando nuestro ejemplo, el efecto del tabaquismo sobre el asma estará sobrestimado.

El otro sesgo de selección es sobre la integración de los grupos, basado en la exposición. Si el grupo expuesto al factor de riesgo no se distingue apropiadamente del grupo no expuesto, también puede ocurrir sesgo de mala clasificación. De esta forma, se podrá aseverar erróneamente que habrá participantes que estén expuestos, y viceversa. En esta situación, este sesgo condiciona que la exposición se subestime y, entonces, no se observe el efecto real del factor. En nuestro ejemplo, el tabaquismo no será descrito como un factor de riesgo para el asma, o bien, el estimado de riesgo obtenido (RM o RR) será menor.

Sesgo de migración. En los estudios de cohortes, la asociación del factor de riesgo con el desarrollo de la enfermedad se establece cuando, en comparación con el grupo no

expuesto, existe una mayor proporción de pacientes, o bien, mayor valor de RM o RR en el grupo expuesto. Esto debería ser sí el factor de exposición se mantiene estable durante toda la vigilancia de los participantes. Sin embargo, es posible que, a pesar de que la hipótesis sea correcta, en los resultados no se encuentre dicha asociación, dado que hubo sujetos en la cohorte expuesta que migraron o pasaron al grupo no expuesto, y viceversa. En nuestro ejemplo, padres que fumaron dejan de hacerlo en algún momento después del inicio de la vigilancia. Como puede deducirse, la asociación se subestimará como consecuencia de la presencia de este sesgo.

Sesgo de desgaste. El efecto de este error es igual a lo comentado en los estudios sobre terapéutica y pronóstico, entre mayor número de participantes no llegue a la conclusión del estudio, menor será la validez. Se presentará más en estudios que requieren vigilancia a largo plazo para observar el desenlace; por ejemplo, se requieren años de vigilancia de pacientes fumadores, para observar casos de cáncer de pulmón asociados a al consumo de tabaco.

En cuanto a los estudios de *casos y controles*, también en el Cuadro 1 se señalan los principales sesgos. Es interesante conocer que, históricamente, este diseño es uno donde se han descrito más sesgos; en particular, los relacionados con la manera de identificar la presencia o no de los factores de riesgo, dicho de otra manera, durante la ejecución del estudio.

Los sesgos de selección en casos y controles se relacionan con la posibilidad de una mala clasificación. Como en lo señalado en otros diseños, se puede clasificar equivocadamente a un participante, ya sea como caso (paciente *con* la enfermedad en estudio) o como control (paciente sano o *sin* la enfermedad en estudio). Igualmente, para impedir una mala clasificación, los investigadores deben conformar ambos grupos mediante métodos y criterios válidos, así como estandarizar al personal encargado de evaluar a los potenciales participantes en el estudio.

En cuanto a los sesgos de ejecución, debemos señalar que los incluidos en el Cuadro 1 no son todos los descritos en la literatura, sino que solamente los considerados más representativos. *Sesgo por tipo de admisión o Berkson (admission rate bias).* El sesgo ocurre cuando se toma como controles a pacientes hospitalizados, en lugar de ser controles de la comunidad de origen de los casos. En general se considera que, independientemente de la enfermedad de base, los pacientes hospitalizados (más cuando el estudio se realiza en la misma unidad médica) comparten muchas características, por lo que será difícil encontrar alguna asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad, dado que los casos y los controles son muy parecidos entre sí. De esta forma, este sesgo subestima la asociación que está en investigación.

Sesgo de prevalencia-incidencia o sesgo de Neyman. El sesgo se presenta cuando se elige únicamente a los pacientes disponibles en el momento de realizar el estudio (casos prevalentes), dado que no se dispondrá de pacientes con todo el

espectro de la enfermedad. Este sesgo puede tener dos implicaciones: la primera, al no incluir pacientes fallecidos, por ser más graves o en etapas tardías, la enfermedad parecerá menos grave; la segunda, al no seleccionar pacientes que se mejoraron, entonces la enfermedad se considerará más grave. Este sesgo se puede evitar cuando se incluyen tanto casos prevalentes como casos nuevos (incidentes).

De los sesgos de ejecución, en los estudios de casos y controles se destaca el *sesgo de memoria o de recuerdo*. Cuando se interroga sobre la posible exposición al o los factores de riesgo, es más probable que quienes tienen la enfermedad (casos) lo(s) evoque(n) con más facilidad que quienes no la tienen (controles). En presencia de este sesgo, se sobrestima la asociación. Para tratar de minimizar el efecto de la memoria, la entrevista debe estar estandarizada y quienes interrogan a los participantes deberán estar cegados (desconocerán que se trata de caso o control). Otra forma de evitar el sesgo es identificar la presencia del factor de riesgo utilizando expedientes clínicos de los participantes, o bien, haciendo evaluaciones más objetivas. Un ejemplo de esto último es medir los metabolitos de la nicotina (cotinina) en sangre u orina, además de haber interrogado sobre la frecuencia y grado del tabaquismo, cuando se trata de asociar el consumo de tabaco con el asma.

Por último, el sesgo de detección también puede presentarse en ambos diseños, cuando los investigadores no están cegados en el momento de recolectar la información sobre el desenlace (estudios de cohortes) o de los factores de riesgo (casos y controles).

Sesgos en estudios para evaluación de pruebas diagnósticas

Ante un paciente, en la clínica es habitual solicitar estudios para confirmar (sensibilidad) o descartar (especificidad) alguna enfermedad. Entre otros, estos estudios pueden ser exámenes de laboratorio, radiografías, ultrasonido, o endoscopías. El diseño transversal y comparativo es el ideal cuando el propósito de una investigación es establecer el desempeño, precisión o la exactitud (*accuracy*) que tiene una prueba diagnóstica en evaluación, en términos de sensibilidad y especificidad. Estos estimados se establecerán al comparar los resultados de la prueba en evaluación, con lo que se obtendrán al aplicar un estándar de referencia, también llamado estándar de oro, el cual corresponde al mejor estudio para comprobar la presencia o no de una enfermedad.¹⁸

Al igual que otros diseños, los efectos que tienen los sesgos se observan en los resultados; para este tipo de investigación significa que los valores de sensibilidad o especificidad no serán correctos, ya sea porque se obtendrán datos que los sobre o subestimen. Con relación a este último respecto, los invitamos a revisar una publicación reciente de esta misma serie, en el cual se detallan y ejemplifican las consecuencias de los diferentes sesgos.¹⁹

Sesgo de espectro de enfermedad. En este tipo de investigación se requiere conformar dos grupos: uno con enfermos y otro con sujetos sin la enfermedad en estudio. El mejor estudio es el que se realiza en quienes tienen alguna sospecha (baja o alta) de una enfermedad, pero entre más diferentes sean los dos grupos (por ejemplo, enfermos graves vs. sujetos sanos) puede ocurrir sesgo, lo cual puede sobreestimar la sensibilidad y especificidad.¹⁷ También los valores pueden ser diferentes de acuerdo con el lugar dónde se realiza la investigación: la sensibilidad aumenta cuando se lleva a cabo exclusivamente en población de hospitales de referencia; en contraste, la especificidad se incrementa con poblaciones de unidades médicas de primer nivel.

Sesgo de verificación. En el estudio ideal, todos los enfermos y lo no enfermos se les efectuará tanto el estándar de oro como la prueba en evaluación (también llamada prueba índice). Este sesgo se presenta cuando no todos se les aplica el estándar de oro, de acuerdo con el protocolo; ante esta situación, no habrá certeza si los participantes tienen o no la enfermedad. Existen dos variantes de este sesgo, la primera es el *sesgo de verificación parcial* en dónde solamente se realiza el estándar de oro, si la prueba índice es positiva. La segunda es cuando a los participantes se les aplican diferentes pruebas consideradas como estándar de oro, lo que se denomina *sesgo verificación diferencial*.

Sesgo de incorporación. En un buen diseño, tanto el estándar de oro como la prueba índice deben ser independientes. Este sesgo se presenta en situaciones dónde la prueba índice forma parte del estándar de oro. Como consecuencia, los valores de sensibilidad y especificidad por obtener no serán confiables.

Sesgo por estándar de referencia inapropiado. Existen enfermedades para las cuales no se dispone de una prueba diagnóstica única que indique si un sujeto realmente tiene o no la condición en estudio, entonces, en el contexto clínico se hacen algunas aproximaciones (por ejemplo, lo que se conoce como prueba terapéutica; la enfermedad se confirma si el paciente mejora con el tratamiento, y viceversa). En este contexto, los valores de sensibilidad y especificidad de la prueba índice pueden tener variaciones importantes. Efectos similares se obtendrán en el *sesgo de resultados no concluyentes*, lo cual se refiere a que los valores de la prueba índice no discriminan apropiadamente los enfermos de los no enfermos.

Sesgo de sospecha diagnóstica. En los mejores estudios de prueba diagnóstica, los investigadores que evalúan la prueba índice deben ser diferentes de quienes evalúan el estándar de referencia. Ambos deben desconocer (cegamiento) el resultado de una y otra para que la interpretación de una u otra prueba sea lo más objetiva posible, ya que conocer con anticipación el resultado de la otra prueba puede influir para la decisión de confirmar o descartar la enfermedad.

Conclusiones

Los sesgos que ocurren en los estudios de investigación clínica hacen perder su validez interna, por lo que resultados obtenidos no podrán ser considerados como reales. Por lo anterior, cuando se elabora un protocolo siempre es necesario tenerlos en cuenta para tratar de evitarlos y mejorar la calidad de los estudios. Asimismo, los lectores de estudios de investigación deberán estar familiarizados con estos sesgos a fin de estar en posibilidad de juzgar la pertinencia de utilizar la información en la práctica cotidiana.

Referencias

- Miranda-Navales MG, Villasís-Keever MÁ. El protocolo de investigación. Parte I. Rev Alerg Mex. 2015;62(4):312-7. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/129/258>
- Villasís-Keever MÁ, Miranda-Navales MG. El protocolo de investigación II: los diseños de estudio para investigación clínica. Rev Alerg Mex. 2016;63(1):80-90. DOI: 10.29262/ram.v63i1.163
- Arias-Gómez J, Villasís-Keever MÁ, Miranda-Navales MG. El protocolo de investigación III: la población de estudio. Rev Alerg Mex. 2016;63(2):201-206. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/181/309>
- Villasís-Keever MÁ, Miranda-Navales MG. El protocolo de investigación IV: las variables de estudio. Rev Alerg Mex. 2016;63(3):303-310. DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v63i3.199>
- Flores-Ruiz E, Miranda-Navales MG, Villasís-Keever MÁ. El protocolo de investigación VI: cómo elegir la prueba estadística adecuada. Estadística inferencial. Rev Alerg Mex. 2017;64(3):364-370. DOI: 10.29262/ram.v64i3.304
- Villasís-Keever MÁ, Márquez-González H, Zurita-Cruz JN, Miranda-Navales G, Escamilla-Núñez A. El protocolo de investigación VII. Validez y confiabilidad de las mediciones. Rev Alerg Mex. 2018; 65(4): 414-421.
- Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. Lancet. 2017;390(10092):415-423. DOI: 10.29262/ram.v65i4.560
- Luijendijk HJ, Page MJ, Burger H, Koolman X. Assessing risk of bias: a proposal for a unified framework for observational studies and randomized trials. BMC Med Res Methodol. 2020;20(1):237. Disponible en: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-020-01115-7>
- Sessler D, Imrey P. Clinical research methodology 1: study designs and methodologic source of error. Anesth Analg. 2015;121(4):1034-1042. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000815
- Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. J Epidemiol Community Health. 2004;58(8):635-641. DOI: 10.1136/jech.2003.008466
- Hernández-Ávila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. Salud Publica Mex. 2000;42(5):438-

446. Disponible en: <https://scielosp.org/pdf/spm/2000.v42n5/438-446/es>
12. Chavalarias D, Ioannidis JP. Science mapping analysis characterizes 235 biases in biomedical research. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(11):1205-1215. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.12.011
 13. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):280-286. DOI: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009
 14. Zurita-Cruz JN, Márquez-González H, Miranda-Novales G, Villasís-Keever MÁ. Estudios experimentales: diseños de investigación para la evaluación de intervenciones en la clínica. *Rev Alerg Mex*. 2018;65(2):178-186. DOI: 10.29262/ram.v65i2.376
 15. Jørgensen L, Paludan-Müller AS, Laursen DR, Savović J, Boutron I, Sterne JA, et al. Evaluation of the Cochrane tool for assessing risk of bias in randomized clinical trials: overview of published comments and analysis of user practice in Cochrane and non-Cochrane reviews. *Syst Rev*. 2016;5:80. DOI: 10.1186/s13643-016-0259-8
 16. Hróbjartsson A, Boutron I, Turner L, Altman DG, Moher D, Cochrane Bias Methods Group. Assessing risk of bias in randomised clinical trials included in Cochrane Reviews: the why is easy, the how is a challenge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):ED000058. DOI: 10.1002/14651858.ED000058
 17. Porta N, Bonet C, Cobo E. Discordance between reported intention-to-treat and per protocol analyses. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(7):663-669. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2006.09.013
 18. Rendón-Macías ME, Villasís-Keever MÁ. Fases para determinar la utilidad clínica de las pruebas diagnósticas. *Rev Alerg Mex*. 2020;67(3):279-285. DOI: 0000-0002-8566-0811
 19. Rendón-Macías ME, Valenzuela M, Villasís-Keever MÁ. Sesgos en los estudios de pruebas de diagnóstico: implicación en la estimación de la sensibilidad y especificidad. *Rev Alerg Mex*. 2020;67(2):165-173. DOI: 10.29262/ram.v67i2.771
-

ORCID

Jessie Nallely Zurita-Cruz, 0000-0003-1389-7964; Miguel Ángel Villasís-Keever, 0000-0002-8566-0811

Food protein-induced enterocolitis syndrome in a patient with pseudo-Bartter syndrome associated with cystic fibrosis. A case report

Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias en un paciente con síndrome de pseudo-Bartter asociado a fibrosis quística. Reporte de un caso

Bethy Camargo-Vargas,¹ María Varela,² Laura Wilches,² Paula Andrea Martínez-Quiñones,³ Ranniery Acuña-Cordero¹

Abstract

Introduction: Food protein-induced enterocolitis is a non-immunoglobulin E-mediated food allergy with acute manifestations like recurrent vomiting, dehydration, and shock. It is a rare pathology that requires a high index of suspicion. Pseudo-Bartter syndrome (metabolic alkalosis, hypokalemia and hypochloremia in the absence of tubulopathy) is an infrequent complication of cystic fibrosis.

Case report: A 5-month-old boy with recurrent vomiting, dehydration, and shock; who had been breastfed and had consumed baby formula three hours prior to the onset of symptoms. Laboratory tests confirmed hyponatremia, hypochloremic metabolic alkalosis, and hypokalemia in absence of tubulopathy; two iontophoresis showed altered results, stool elastase was decreased, and genetic sequencing confirmed the diagnosis of cystic fibrosis. The provocation test confirmed food protein-induced enterocolitis syndrome.

Conclusion: Recurrent vomiting and dehydration after the intake of milk formula must lead to suspicion of food protein-induced enterocolitis syndrome. If pseudo-Bartter syndrome is found, cystic fibrosis must be ruled out.

Key words: Food protein-induced enterocolitis syndrome; Pseudo-Bartter syndrome; Food allergy; Cystic fibrosis

Resumen

Introducción: La enterocolitis inducida por proteínas alimentarias es una alergia alimentaria no mediada por inmunoglobulina E, manifestada en forma aguda por vómito recurrente, deshidratación y choque. Es una patología inusual que requiere alto índice de sospecha. El síndrome de pseudo-Bartter (alcalosis metabólica, hipocaliemia e hipocloremia en ausencia de tubulopatía) es una complicación infrecuente de fibrosis quística.

Reporte de caso: Niño de cinco meses de edad con vómito recurrente, deshidratación y choque, alimentado con lactancia materna, pero que consumió fórmula tres horas previas al inicio de síntomas. Los exámenes de laboratorio confirmaron hiponatremia, alcalosis metabólica hipoclorémica e hipocalemia sin tubulopatía; dos iontoforesis mostraron resultados alterados; la elastasa en materia fecal se encontró disminuida y la secuenciación genética confirmó el diagnóstico de fibrosis quística. La prueba de provocación confirmó enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.

Conclusión: El vómito recurrente y la deshidratación tras la ingesta de fórmula láctea deben hacer sospechar un enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. Ante el hallazgo de síndrome de pseudo-Bartter se debe descartar fibrosis quística.

Palabras clave: Enterocolitis inducida por proteínas alimentarias; Síndrome de pseudo-Bartter; Alergia alimentaria; Fibrosis quística

¹Hospital Militar Central, Servicio de Neumología Pediátrica, Bogotá, Colombia

²Hospital Militar Central, Servicio de Urgencias Pediátricas, Bogotá, Colombia

³Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

Correspondencia: Bethy Camargo-Vargas.
bethycamargo@gmail.com

Recibido: 08-09-2021

Aceptado: 18-10-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i4.974

Introducción

El síndrome de enteropatía inducida por proteína de alimentos (FPIES, *food protein-induced enterocolitis syndrome*) es una alergia alimentaria no mediada por inmunoglobulina E. La patogenia es poco conocida, se ha descrito activación del sistema inmune innato y una posible implicación de las vías neuroendocrinas.¹ Predomina en el sexo masculino y se asocia comúnmente a enfermedades atópicas. En forma aguda, se manifiesta con cuadro de vómitos repetitivos entre una a cuatro horas posteriores a la ingesta, letargia y palidez. Puede manifestarse diarrea acuosa, ocasionalmente con sangre. Los casos más graves presentan deshidratación, acidosis metabólica e hipotensión, y puede confundirse con un cuadro séptico.² El fenotipo clínico y la severidad dependen de la edad de inicio, la frecuencia y cantidad de la ingesta, y la presencia de sensibilizaciones alérgicas.³

La leche de vaca es el alimento causal más frecuentemente descrito y, aunque existen casos en niños alimentados con lactancia materna exclusiva, estos constituyen menos de 5 %. En 2011, Katz *et al.* reportaron prevalencia de FPIES vinculada a leche de vaca entre 0.34 y 0.36 %.⁴ El FPIES típicamente se presenta en lactantes entre los dos y siete meses de edad, usualmente posterior a exposición a leche de vaca o fórmulas con soya. La edad promedio de resolución del FPIES inducido por soya y leche está entre los 10 meses a cinco años.³

La fibrosis quística es una enfermedad monogénica de herencia autosómica recesiva caracterizada por una mutación del gen CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística), el cual codifica para un canal de cloro, que desempeña un papel fundamental en el transporte y equilibrio iónico celular. Además del compromiso pulmonar y gastrointestinal, el defecto en el CFTR resulta en una pérdida excesiva de sodio y cloro en el sudor, generando la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, lo que conlleva a la reabsorción de sodio y secreción de potasio e hidrogeniones a nivel renal, desencadenando alcalosis metabólica y desequilibrio electrolítico caracterizada por hipocalcemia, hiponatremia e hipocloremia en ausencia de tubulopatía. Estos hallazgos en conjunto definen el síndrome de pseudo-Bartter.⁵

Los pacientes con fibrosis quística tienen historia de alteraciones hidroelectrolíticas previas al diagnóstico, con vómito, letargia y deshidratación que causan pérdidas de hidrogeniones y alcalosis metabólica secundaria hasta en 16.5 % antes de los 12 meses de edad.⁶

Reporte de caso

Niño de cinco meses, procedente y residente de Tauramena (Casanare), producto de primer embarazo de madre de 22 años, nacido a término por cesárea sin complicaciones perinatales, con alimentación mixta en forma ocasional. Fue hospitalizado a los cuatro meses por bronquiolitis y desde el

mes y medio de vida la madre realizó dieta de exclusión de lácteos y sus derivados por episodios eméticos asociados con deshidratación con diagnóstico de reflujo gastroesofágico.

El paciente presentó cuadro clínico consistente en vómitos incoercibles, palidez, letargia, deshidratación que progresó rápidamente a choque hipovolémico, por lo que requirió manejo en unidad de cuidados intensivos pediátricos. Las pruebas diagnósticas de ingreso confirmaron alcalemia metabólica con hiperlactatemia (Cuadro 1), hiponatremia severa, hipocloremia e hipocalcemia (Cuadro 2), asociadas a anemia normocítica normocrómica que requirió transfusión. También se confirmó la presencia de sangre oculta en heces.

Al interrogatorio dirigido, la madre refirió que tres horas antes del inicio de los síntomas administró dos onzas de leche de fórmula (etapa 1), por lo cual se sospechó síndrome de enterocolitis inducida por la proteína de los alimentos (PFIES). Se indicó a la madre continuar lactancia con dieta de exclusión estricta de leche y sus derivados y fórmula a base de aminoácidos libres, con lo cual se evidenció resolución de los síntomas y reaparición de estos con prueba de provocación que confirmó diagnóstico de FPIES.

Ante la presencia de trastorno electrolítico y alcalosis metabólica, se descartó tubulopatía y se ampliaron los estudios con iontoforesis por técnica de nanoduct, con valores de 124 y 103 mmol/L (positivos), elastasa fecal < 15 µg E1/g heces (disminuida); pruebas de función hepática, ecografía abdominal, niveles de vitaminas liposolubles y perfil tiroideo en límites normales. Las pruebas de tamizaje fueron positivas para fibrosis quística. Se realizó secuenciación genética completa que indicó dos mutaciones heterocigotas del gen CFTR pArg334Tpr (R334W) y pHis199Tyr (H199Y), lo que confirmó el diagnóstico.

Se inició tratamiento con terapia respiratoria, dornasa alfa, solución salina hipertónica y enzimas pancreáticas. A los seis meses, el paciente presentó exacerbación respiratoria con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae*, por lo cual recibió terapia de erradicación con piperacilina tazobactam endovenosa por 14 días y tobramicina inhalada por 28 días con mejoría clínica.

Cuadro 1. Tabla de gasometría

| | Ph | pCO ₂ - | HCO ₃ ⁺ | BE | AG | Lactato |
|------------|------|--------------------|-------------------------------|-----|------|---------|
| 14/04/2021 | 7.53 | 35.5 | 29 | 6.2 | 19.2 | 4.18 |

Cuadro 2. Electrolitos séricos

| | Cloro | Potasio | Sodio | Calcio | Magnesio | Fósforo |
|------------|-------|---------|-------|--------|----------|---------|
| 14/04/2021 | 69.4 | 2.4 | 123 | 9.4 | 1.73 | 1.98 |

nica. El paciente evolucionó de forma satisfactoria sin síntomas respiratorios ni gastrointestinales, con buena progresión ponderal; se recomendó alimentación complementaria con exclusión estricta de lácteos y derivados, lactancia materna, fórmula a base de aminoácidos libres y el tratamiento para fibrosis quística descrito previamente.

Discusión

La realización de una historia clínica detallada permitió sospechar FPIES agudo severo en el paciente; sin embargo, la presencia de alcalosis metabólica llama la atención debido a que las formas severas se asocian más frecuentemente a acidosis metabólica. Esta situación obligó a la ejecución de estudios complementarios para descartar patologías específicas que causan pérdidas de hidrogeniones, entre ellas la fibrosis quística.⁷

La literatura acerca de la coexistencia de alergia alimentaria y fibrosis quística es muy escasa, Lucarelli *et al.*⁸ describieron 20 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística tratados con suplementación enzimática y soporte nutricional que presentaban persistencia de síntomas gastrointestinales o no mejoría en el estado nutricional, quienes tras realizar dieta de exclusión a la proteína de leche de vaca y a la proteína de huevo durante cuatro a seis semanas tuvieron mejoría clínica; tras la reintroducción de los alérgenos reaparecían los síntomas. Posteriormente, Goralski⁹ publicó un reporte de tres casos de pacientes con diagnóstico de fibrosis quística con insuficiencia pancreática, síntomas digestivos persistentes a pesar del uso de inhibidor de bomba de protones, a quienes se les realizó esofagogastroduodenoscopia con biopsia que confirmó el diagnóstico de gastroenteropatía eosinofílica. En Colombia, Daza¹⁰ reportó la coexistencia de fibrosis quística y alergia alimentaria con una prevalencia de 14.8 %; concluyó

que ante la persistencia de síntomas gastrointestinales a pesar de un adecuado tratamiento y adherencia terapéutica se deben considerar otros diagnósticos, entre estos la alergia alimentaria. Actualmente, en Colombia no se realiza tamizaje neonatal para fibrosis quística, por lo tanto ante una alcalosis metabólica se debe considerar estudio para esta enfermedad.

Este caso ilustra a un paciente con presentación clínica de enteropatía asociada a la proteína de la leche de vaca, pero con alteración hidroelectrolítica inusual de alcalosis metabólica relacionada con hiponatremia, hipocloremia e hipocalcemia, en ausencia de tubulopatía (síndrome de pseudo-Bartter), que obligó a descartar otras patologías. El tratamiento del trastorno hidroelectrolítico de las dos etiologías consiste en evitar pérdidas gastrointestinales con exclusión completa de la proteína de la leche de vaca en la alimentación, la adecuada hidratación y la suplementación de cloruro de sodio en la dieta por residir el menor en un lugar caluroso.

Las mutaciones reportadas en el estudio genético del paciente, R334W y H199Y, tienen muy baja prevalencia y en España se han estimado en 1 a 2 % y 0.1 a 0.2 %, respectivamente. Aunque son raras, cualquier mutación para fibrosis quística puede manifestarse con síndrome de pseudo-Bartter, principalmente en los primeros meses de vida.⁶

Conclusiones

La alergia alimentaria y la fibrosis quística son patologías que pueden coexistir y no son excluyentes. El diagnóstico de enteropatía inducida por alergia a la proteína de la leche de vaca se basa en la historia clínica y las presentaciones severas se asocian a acidosis metabólica. Al ser limitadas las patologías que causan alcalosis metabólica se deberá considerar a la fibrosis quística cuyo diagnóstico temprano impacta en el pronóstico y sobrevida de los pacientes.

Referencias

1. Calvani M, Anania C, Cuomo B, D'Auria E, Decimo F, Cosimo-Indirli G, et al. Non-IgE- or mixed IgE/Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in the first years of life: old and new tools for diagnosis. *Nutrients*. 2021;13(1):226. DOI: 10.3390/nu13010226
2. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(3):172-184. doi: 10.2500/aap.2015.36.3811
3. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1111-1126. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966
4. Katz Y, Goldberg M, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):647-653. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.1105
5. Galaviz-Ballesteros MJ, Acosta-Rodríguez-Bueno CP, Consuelo-Sánchez A, Franco-Álvarez I, Olalla-Mora OI, Vázquez-Frías R. Síndrome de pseudo-Bartter como presentación de fibrosis quística con mutación DF508. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2016;73(5):331-334. DOI: 10.1016/j.bmhmx.2016.04.004
6. Castillo-Serrano A, Vidal-Company A, Medina-Monzón MC, Escudero-Cantó MC, Balmaseda-Serrano E, Ramírez-Martínez N. Deshidratación hiponatrémica-hipoclorémica de repetición: inicio clínico de fibrosis quística en un lactante con genotipo R334W/1812(-1)G->A. *Acta Pediatr Esp*. 2012;70(2):73-75.
7. Espín-Jaime B, Díaz-Martín JJ, Blesa-Baviera LC, Claver-Monzón Á, Hernández-Hernández A, García-Burriel JI, et al. Non-IgE-mediated cow's milk allergy: consensus document of the Spanish Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (SEGHNP),

- the Spanish Association of Paediatric Primary Care (AEPAP), the Spanish Society of Extra-hospital Paediatrics and Primary Health Care (SEPEAP), and the Spanish Society of Paediatric Clinical Immunology, Allergy, and Asthma (SEICAP). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;90(3):193.e1-193.e11. DOI: 10.1016/j.anpedi.2018.11.007
8. Lucarelli S, Quattrucci S, Zingoni AM, Frediana T, Diamanti S, Quintieri F, et al. Food allergy in cystic fibrosis. *Minerva Pediatr*. 1994;46(12):543-548.
 9. Goralski JL, Lercher DM, Davis SD, Dellon ES. Eosinophilic esophagitis in cystic fibrosis: a case series and review of the literature. *J Cyst Fibros*. 2013;12(1):9-14. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.09.002
 10. Daza W, Dadán S, Rojas AM. Prevalencia de alergia alimentaria en pacientes con fibrosis quística, que asisten a la Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (Gastronutriped) en Bogotá entre 2009 y 2013. *Rev Col Gastroenterol*. 2014;29(3):247-252. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572014000300007
-

ORCID

Bethy Camargo-Vargas, 0000-0003-4305-8096; María Varela, 0000-0002-0746-8373; Laura Wilches, 0000-0001-7823-2694; Paula Andrea Martínez-Quifiones, 0000-0003-0534-4788; Ranniery Acuña-Cordero, 0000-0001-8944-4027

Prophylaxis in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor

Profilaxis con inhibidor de C1 normal en angioedema hereditario

Dina Glocer,¹ Ariela González,¹ Mercedes Elizabeth Parrales-Villacreses,¹ Pablo Martínez,² Claudio Alberto Salvador Parisi¹

Abstract

Introduction: Hereditary angioedema is an infrequent genetic disorder; which mainly manifests with cutaneous and mucosal swelling. Minor trauma may trigger potentially life-threatening events. In type I and II hereditary angioedema, plasma-derived C1-inhibitor concentrate can be used as short-term prophylaxis. For hereditary angioedema, prophylaxis is not yet standardized, but normal C1 inhibitor could be beneficial.

Case report: A 69-year-old woman, with a genetic diagnosis of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor, who needed multiple dental extractions. The surgical procedure was performed under general anesthesia, using 1000 U of plasma-derived C1-inhibitor concentrate as prophylaxis an hour before. The patient was admitted in the ICU for postsurgical care and the outcome was good.

Conclusion: We highlight the possibility of successfully using plasma-derived C1-inhibitor concentrate as prophylaxis in patients with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor.

Key words: Angioedema; C1 inhibitor; Factor XII; Odontology

Resumen

Introducción: El angioedema hereditario es una enfermedad genética poco frecuente, que se manifiesta principalmente con edema cutáneo o mucoso. Pequeños traumas pueden producir eventos potencialmente fatales. En angioedema hereditario tipos I y II se puede llevar a cabo profilaxis a corto plazo con concentrado plasmático de inhibidor de C1. La profilaxis aún no está estandarizada, pero el concentrado de inhibidor de C1 normal podría ser beneficioso.

Reporte de caso: Mujer de 69 años, con diagnóstico genético de angioedema hereditario con inhibidor de C1 normal, quien necesitaba exodoncias dentarias múltiples. El procedimiento quirúrgico se realizó bajo anestesia general, utilizando como profilaxis 1000 U de concentrado de inhibidor de C1 derivado del plasma una hora antes. Cursó el posoperatorio en terapia intensiva con buena evolución.

Conclusión: Resaltamos la posibilidad de utilizar con éxito el concentrado de inhibidor de C1 derivado del plasma como profilaxis en pacientes con angioedema hereditario con inhibidor de C1 normal.

Palabras clave: Angioedema; C1 inhibidor; Factor XII; Odontología

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

²Hospital Penna de Bahía Blanca, Servicio de Hematología, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Dina Glocer: dinaglocer@gmail.com

Recibido: 13-12-2020

Aceptado: 29-07-2021

DOI: 10.29262/ram.v68i4.850

Introducción

El angioedema hereditario (AEH) es un trastorno genético poco frecuente, autosómico dominante, que se manifiesta con episodios repentinos y recurrentes de edema cutáneo y mucoso. Si bien cualquier parte del cuerpo puede verse afectada, los episodios que involucran a la orofaringe pueden conducir a un compromiso de las vías respiratorias, asfixia y posible muerte.^{1,2} Los episodios pueden ser espontáneos o desencadenados por diferentes estímulos, entre ellos están los procedimientos odontológicos.^{2,3,4}

Una gran cantidad de pacientes con AEH no recibe la atención odontológica necesaria, debido al temor, del mismo paciente, a presentar complicaciones o por desconocimiento por parte de los médicos tratantes, en relación con esta enfermedad; por ello, sufren las consecuencias del descuido de la salud bucal.⁴

En Argentina, el acceso que tienen los pacientes con AEH a la medicación es limitado, lo que incrementa significativamente la morbilidad y mortalidad.⁵

Existen diferentes medicamentos útiles para prevenir el AEH a corto y largo plazo y para el tratamiento agudo de las exacerbaciones, que apuntan a distintos blancos. El concentrado del inhibidor de C1 derivado del plasma (pdC1INH) mostró efectividad como profilaxis a corto plazo en pacientes con AEH tipos I y II;^{4,6} sin embargo, no hay mayor evidencia sobre alternativas para los pacientes con angioedema hereditario con C1 inhibidor normal (AEH-nC1INH).⁷

Reporte de caso

Mujer de 69 años quien inició su padecimiento a los 23 años de edad con episodios intermitentes de angioedema facial y de manos, precipitados por pequeños traumatismos, embarazos y procedimientos odontológicos, sin respuesta satisfactoria al uso de antihistamínicos y corticoides. Cada episodio solía tener una duración de cinco días aproximadamente. La paciente contaba con historia de familiares con síntomas similares: madre, hermana, hija, sobrina y tía, quien había fallecido durante el tercer embarazo por edema de glotis (Figura 1).

La paciente recibió atención médica por vez primera en el servicio de alergología en el año 2010, por sospecha clínica de AEH, pero sin resultados confirmatorios; sus exámenes de laboratorio mostraron valores de C4, C1q y C1 inhibidor dentro de la normalidad. En 2016 se concretó diagnóstico genético de AEH-nC1INH (heterocigota c983C>A;p.[Thr320-Lys] en exón 9 del factor XII). En las exacerbaciones se indicó utilizar icatibant (Firazyr®), un bloqueador del receptor 2 de la bradiquinina, con el cual se observó una respuesta favorable de las mismas.

Por temor a presentar nuevos episodios, la paciente descuidó su salud bucal durante muchos años, lo que trajo consigo graves consecuencias. En 2019, ante la necesidad

de exodoncias dentarias múltiples (ocho) y el rechazo de su caso por varios médicos odontólogos, se decidió realizar una intervención única bajo anestesia general en el quirófano; previo al procedimiento recibió 1000 U de pdC1INH. Cursó el posoperatorio inmediato en terapia intensiva, con posterior extubación y buena evolución. Solo presentó edema del labio superior leve en el posoperatorio inmediato, sin haber observado compromiso de la vía aérea ni otras complicaciones. Cuarenta y ocho horas más tarde, la paciente fue egresada del hospital.

Discusión

El tratamiento del AEH durante las exacerbaciones incluye la profilaxis a corto y a largo plazo.⁶ Actualmente, la mayoría de los tratamientos están encaminados a reducir la producción o los efectos biológicos de la bradiquinina. Aunque existen pautas establecidas de tratamiento en los tipos I y II, no hay evidencia suficiente para recomendar un tratamiento específico para el AEH-nC1INH.^{4,6} Sin embargo, dadas las similitudes clínicas y la sospecha de vías moleculares patogénicas relacionadas, los expertos sugieren que los medicamentos que demostraron ser efectivos para los AEH tipos I y II también podrían ser beneficiosos para el AEH-nC1INH.^{6,7} En el caso clínico que se informa se utilizó el pdC1INH como profilaxis prequirúrgica, de la misma manera que había sido descrita previamente.^{6,8}

En AEH tipos I y II, las guías canadienses más recientes recomiendan la profilaxis a corto plazo para todos los procedimientos médicos, quirúrgicos y dentales con pdC1INH.⁸ Se sugiere la administración de 10 a 20 U/kg, en el momento más cercano posible al procedimiento y al menos dentro de las 6 h previas a la inducción anestésica. Siempre, una segunda dosis debe estar disponible al momento de la cirugía; después del procedimiento quirúrgico, el tratamiento es a necesidad.⁶

Un medicamento altamente recomendado para realizar la profilaxis a corto plazo es el pdC1INH debido a que es efectivo en controlar las exacerbaciones y tiene una vida media prolongada, por lo que la protección puede durar entre uno y dos días, momento de mayor riesgo en el posoperatorio.⁴ Su aplicación endovenosa, una hora antes del procedimiento, asegura un alto nivel en plasma en el momento más crítico.³ El uso de icatibant (Firazyr®) como profilaxis no es recomendado debido a su vida media corta.¹

Conclusión

Se informa de este caso clínico para resaltar la importancia de realizar profilaxis a corto plazo antes de las instrumentaciones odontológicas en pacientes con AEH.

Declaración de conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés.

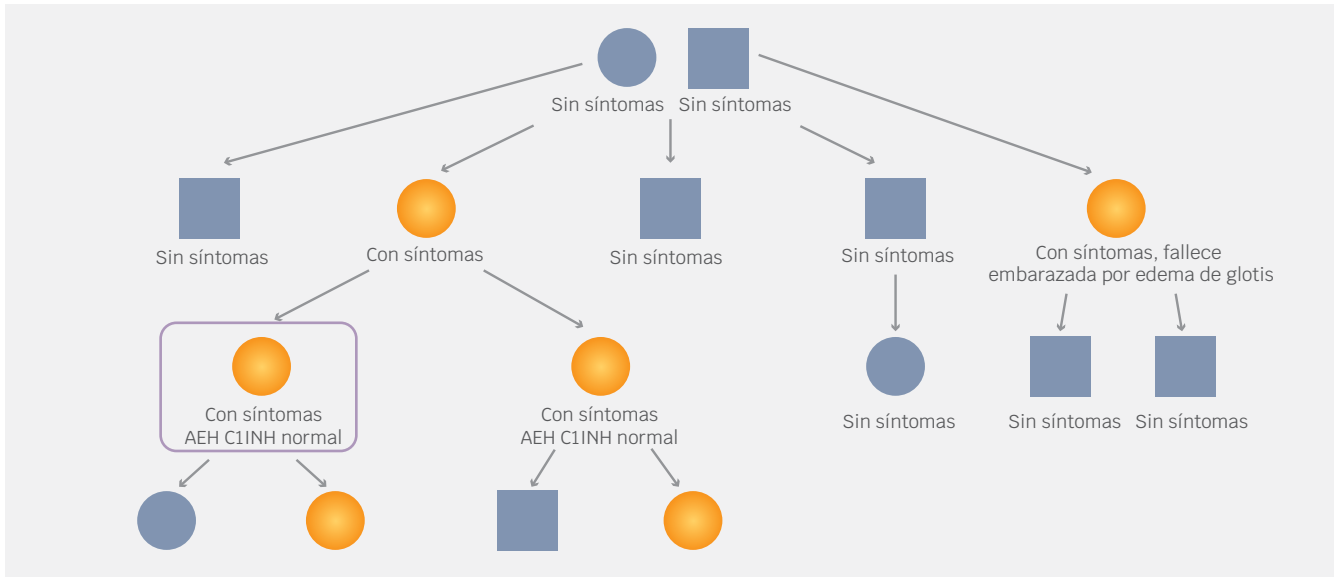


Figura 1. Árbol genealógico de la paciente y su familia. Los cuadrados representan hombres y los círculos, mujeres. En color gris: integrantes con síntomas. En color azul: integrantes libres de síntomas. Marcada con recuadro violeta está nuestra paciente. AEH C1INH = angioedema hereditario con C1 inhibidor normal.

Aprobación ética

Este artículo fue realizado 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.

Consentimiento informado

Se obtuvo el correspondiente consentimiento informado de la paciente.

Referencias

1. Busse P, Christiansen S. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1136-1148. DOI: 10.1056/NEJMRA1808012
2. Forrest A, Milne N, Soon A. Hereditary angioedema: death after a dental extraction. *Aust Dent J.* 2017;62(1):107-110. DOI: 10.1111/adj.12447
3. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witze G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(1):58-64. DOI: 10.1016/j.tripleo.2011.02.034
4. Zanichelli A, Ghezzi M, Santicchia I, Vacchini R, Cicardi M, Sparaco A, et al. Short-term prophylaxis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency undergoing dental procedures: an observational study. *PLoS One.* 2020;15(3):e0230128. DOI: 10.1371/journal.pone.0230128
5. Malbrán A, Malbrán E, Menéndez A, Fernández-Romero DS. Angioedema hereditario. Tratamiento del ataque agudo en Argentina. *Medicina.* 2014;74:198-200. DOI: https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/34762/CONICET_Digital_Nro.245a7469-8328-4afb-9a46-496a71d6504f_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y
6. Yu SK, Callum J, Alam A. C1-esterase inhibitor for short-term prophylaxis in a patient with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function. *J Clin Anesth.* 2016;35:488-491. DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.08.042
7. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15:72. DOI: 10.1186/s13223-019-0376-8
8. De Freitas-Batista-de Moraes C, Mikami LR, Ferrari LP, Bosco-Pesquero J, Chong-Neto HJ, Rosario-Filho NA. Short-term prophylaxis for delivery in pregnant women with hereditary angioedema with normal C1-inhibitor. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(12):845-848. DOI: 10.1055/s-0040-1718955

ORCID

Glocer Dina, 0000-0002-3659-2146; Ariela González, 0000-0003-3243-7509; Mercedes Elizabeth Parrales-Villacreses, 0000-0001-5527-4613; Pablo Martínez, 0000-0002-8267-9410; Claudio Alberto Salvador Parisi, 0000-0002-6936-5599;