

Mesa directiva

Presidente

Dr. Elías Medina Segura
medinalergias@hotmail.com

Secretaria

Dra. Angélica Iturburu

Tesorero

Dra. Gabriela Escobar

Comisaria

Dra. Claudia Gallego

Vicepresidente

Dra. Ma. Antonia Rivera

Secretario Suplente

Dra. Rocío Hernández

Tesorero Suplente

Dra. Virginia Blandón

Comité editorial

Editor

Guillermo Guidos Fogelbach
Profesor del Instituto Politécnico Nacional, México

Coeditor

Dr. César Augusto Sandino Reyes-López
Profesor del Instituto Politécnico Nacional, México

Editores de sección

Alergia a alimentos

Dr. Alberto Contreras Verdusco
Profesor del Instituto Politécnico Nacional, México

Alergia en piel

Dr. José Jesús López Tiro
Profesor del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México

Dra. Freya Helena Campos

Hospital Pemex Sur, México

Asma

Dr. Guillermo Velázquez Sámano
Profesor de la Secretaría de Salud, Hospital General de México, México

Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez

Secretaría de Salud, México

Inmunodeficiencias

Dra. María Eugenia Vargas Camaño
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México

Inmunología básica

Dra. Laura Berrón Ruiz
Profesora del Instituto Politécnico Nacional, México

Medio ambiente y alergia

Dra. Marilyn Urrutia Pereira
Profesora de la Universidad Federal do Pampa, Brasil

Misceláneos

Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez
Profesora del Instituto Politécnico Nacional, México

Rinitis

Dra. María Isabel Castrejón Vázquez
Profesora del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México

Comité editorial internacional

Dr. German Dario Ramon

- Argentina

Dr. Dirceu Solé

- Profesor de la Universidad Federal de São Paulo, Brazil

Dr. Jorge Sánchez Caraballo

- Profesor de la Universidad de Antioquia, Colombia

Dr. Ivan Cherrez Ojeda

- Profesor de la Universidad de Especialidades Espiritu Santo (UEES)

Dr. Hector Badellino

- Profesor de la Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales, Argentina

Dr. Herberto José Chong Neto

- Profesor de la Universidad Federal do Pampa, Brasil

Dra. Patricia Latour Staffeld

- República Dominicana

Revista Alergia México, año 69, núm. 4, octubre-diciembre 2022, 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: Guillermo Guidos Fogelbach. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2017-110910184100-20, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título: 12350. Certificado de Licitud de Contenido: 9913 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. ISSN versión electrónica: 2448-9190 por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

La reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes publicados requieren la concesión de los respectivos créditos a a los autores y a Revista Alergia México.

Publicación editada por Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A.C. Diseño: Diana Gabriela Salazar Rodríguez. Coordinación editorial: Víctor Eduardo Aguirre Alanis.

Contenido

Contents

Artículos originales

- 155 **Caracterización bibliométrica de Revista Alergia México**
Martín Bedolla-Barajas, Jaime Morales-Romero
- 164 **Variación geográfica en la prevalencia de asma en niños mexicanos durante la pandemia de la COVID-19**
Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido, Jaime Morales-Romero, Angie Bedolla-Pulido, Carlos Meza-López, Jorge Alejandro Valdez-Soto, Martín Bedolla-Barajas
- 171 **Prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con enfermedad autoinmune que reciben rituximab en un centro de referencia nacional en México**
Alira Fraga-Olvera, Miguel Ángel Saavedra-Salinas, Jesus Quetzalcoatl Beltrán-Mendoza, Elizabeth Mendieta-Flores

Artículo de Revisión

- 183 **Introducción temprana de alimentos potencialmente alergénicos en pacientes pediátricos menores de seis meses de edad**
Enrique Romero-Velarde, Érika Caro-Sabido, Verónica Alejandra Flores-Limón
- 195 **Alergia a medicamentos: aspectos fundamentales en el diagnóstico y tratamiento. Reporte de grupo del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia**
Rosalaura Virginia Villarreal-González, Alejandra Canel-Paredes, Alfredo Arias-Cruz, Alira Fraga-Olvera, Angélica Delgado-Bañuelos, Germán Agustín Rico-Solís, Itzel Vianey Ochoa-García, Jaime Omar Jiménez-Sandoval, Jennifer Ramírez-Heredia, José Valentín Flores-González, Rosa María Cortés-Grimaldo, Yahvéh Zecua-Nájera, Margarita Ortega-Cisneros

Casos clínicos

- 214 **Síndrome de hiper-IgM con afectación hepática temprana**
Kareli Guadalupe Coronado-Hernández, Héctor Hugo Campos-Téllez, Rosa María Cortés-Grimaldo, Ana Paola Macías-Robles, Carlos David Estrada-García, Britza Barrios-Díaz, Adriana Ramírez Nepomuceno, Marlén Barreto-Alcalá, David Esparza-Amaya, Hilda Lilian Carvajal-Alonso, Laura Berrón-Ruiz
- 220 **Infección por bacilo de Calmette-Guérin y enfermedad granulomatosa crónica por nuevas variantes patogénicas del gen *NCF2* en la etnia maya. Reporte de dos casos**
Ana Karen Peñafiel-Vicuña, Rogelio Guzmán-Cotaya, Anelena González Reynoso, Adolfo Gonzalo Palma-Chan, Ricardo Baeza-Bastarrachea, Sherel A. García-Ruelas, Ángeles Costta-Michuy, Cielo Razo-Requena, Ximena León-Lara, Sara Espinosa-Padilla, Francisco Espinosa-Rosales, Jacinta Bustamante, Lizbeth Blancas-Galicia
- 228 **Síndrome de Wiskott-Aldrich con plaquetas de tamaño normal y mutación c.295C>T en el gen *WAS*. Informe de caso**
María Luiza Cunha-Carneiro, Millena Xavier-Andrade, Luiz Fernando Bacarini-Leite, Tainá Mosca, Wilma Carvalho Neves Forte

Original articles

- 155 **Bibliometric characterization of *Revista Alergia Mexico*.**
Martín Bedolla-Barajas, Jaime Morales-Romero
- 164 **Geographical variation of asthma prevalence among Mexican children during the COVID-19 pandemic.**
Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido, Jaime Morales-Romero, Angie Bedolla-Pulido, Carlos Meza-López, Jorge Alejandro Valdez-Soto, Martín Bedolla-Barajas
- 171 **Prevalence of persistent hypogammaglobulinemia in patients with autoimmune rheumatic disease who received treatment with Rituximab in a national medical center in Mexico.**
Alira Fraga-Olvera, Miguel Ángel Saavedra-Salinas, Jesus Quetzalcoatl Beltrán-Mendoza, Elizabeth Mendieta-Flores

Review article

- 183 **Early introduction of potentially allergenic foods in pediatric patients under six months of age.**
Enrique Romero-Velarde, Érika Caro-Sabido, Verónica Alejandra Flores-Limón
- 195 **Drug allergy: Fundamental aspects in diagnosis and treatment. Group report of The Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia.**
Rosalaura Virginia Villarreal-González, Alejandra Canel-Paredes, Alfredo Arias-Cruz, Alira Fraga-Olvera, Angélica Delgado-Bañuelos, Germán Agustín Rico-Solís, Itzel Vianey Ochoa-García, Jaime Omar Jiménez-Sandoval, Jennifer Ramírez-Heredia, José Valentín Flores-González, Rosa María Cortés-Grimaldo, Yahvéh Zecua-Nájera, Margarita Ortega-Cisneros

Clinical cases

- 214 **Hyper-IgM syndrome with early liver involvement.**
Kareli Guadalupe Coronado-Hernández, Héctor Hugo Campos-Téllez, Rosa María Cortés-Grimaldo, Ana Paola Macías-Robles, Carlos David Estrada-García, Britza Barrios-Díaz, Adriana Ramírez Nepomuceno, Marlén Barreto-Alcalá, David Esparza-Amaya, Hilda Lilian Carvajal-Alonso, Laura Berrón-Ruiz
- 220 **Bacillus Calmette-Guérin infection and chronic granulomatous disease due to new pathogenic variants in the *NCF2* gene in the Mayan ethnic group. Report of two cases.**
Ana Karen Peñafiel-Vicuña, Rogelio Guzmán-Cotaya, Anelena González Reynoso, Adolfo Gonzalo Palma-Chan, Ricardo Baeza-Bastarrachea, Sherel A. García-Ruelas, Ángeles Costta-Michuy, Cielo Razo-Requena, Ximena León-Lara, Sara Espinosa-Padilla, Francisco Espinosa-Rosales, Jacinta Bustamante, Lizbeth Blancas-Galicia
- 228 **Wiskott-Aldrich syndrome with platelets of normal size and c.295C>T mutation of the *WAS* gene. Case report.**
María Luiza Cunha-Carneiro, Millena Xavier-Andrade, Luiz Fernando Bacarini-Leite, Tainá Mosca, Wilma Carvalho Neves Forte

Caracterización bibliométrica de Revista Alergia México

Bibliometric characterization of *Revista Alergia Mexico*.

Martín Bedolla-Barajas,¹ Jaime Morales-Romero²

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

²Universidad Veracruzana, Instituto de
Salud Pública, Veracruz.

Correspondencia

Martín Bedolla Barajas
drmbedbar@gmail.com

Recibido: 4-04-2022

Aceptado: 14-12-2022

Publicado: 19/04/2023

DOI: 10.29262/ram.v69i4.1109

ORCID

Martín Bedolla Barajas
0000-0003-4915-1582

Resumen

Objetivo: Caracterizar la producción científica de la *Revista Alergia México* desde una perspectiva bibliométrica.

Métodos: Estudio descriptivo, llevado a cabo a partir de la información bibliométrica de la *Revista Alergia México*, alojada en los repositorios PubMed (MEDLINE) y Scopus.

Resultados: De acuerdo con Pubmed, la cantidad total de artículos publicados entre 1991 y 2021 fueron 1115 (media anual; 37.2 ± 12.3); por su parte, Scopus registró 1541 artículos durante 1972 y 2021 (media anual: 30.8 ± 14.9). En ambos repositorios, los artículos originales (49 y 78%, respectivamente) y de revisión (21 y 12%, respectivamente) fueron los documentos publicados con mayor frecuencia. La temática más relevante incluyó: asma (32%), rinitis alérgica (16%) y alergia a medicamentos (9%). Las instituciones públicas de México fueron las que publicaron mayor cantidad de artículos. El país con mayor cantidad de documentos publicados fue México (54%), seguido de Colombia (5%) y España (4%). Según Scopus, el índice de citación de 2020 fue de 0.9; índice-H de 15 y factor de impacto de 0.150. Durante el periodo 2016-2020, el índice de rechazo anual fue del 7 al 30%.

Conclusiones: Las principales necesidades de *Revista Alergia México* consisten en promover su internacionalización, publicar artículos en idioma inglés y conseguir un factor de impacto más alto en los próximos años.

Palabra clave: Bibliometría; producción científica; índice de citación; índice-H; factor de impacto.

Abstract

Objective: To characterize the scientific production of the *Revista Alergia Mexico*.

Methods: A descriptive study was carried out that took into consideration the bibliometric information of the *Revista Alergia México* hosted in PubMed (MEDLINE) and Scopus.

Results: The total number of articles published during 1991 to 2021 according to Pubmed was 1,115 (annual mean: 37.2 ± 12.3). Scopus registered 1,541 articles during 1972 to 2021 (annual mean: 30.8 ± 14.9); in both sources, original articles (49 and 78%, respectively) and review articles (21 and 12%, respectively) were the most published document modalities; the most relevant topics included asthma (32%), allergic rhinitis (16%) and drug allergy (9%). Public institutions in Mexico were the institutions with the highest number of published articles. The country with the highest number of published papers was Mexico (54%), followed by Colombia (5%) and Spain (4%). The 2020 citation index according to Scopus was 0.9; an H-index of 15; and an impact factor of 0.150. During the period 2016 - 2020, the annual rejection rate ranged from 7% to 30%.

Conclusions: Promoting the internationalization of the journal, publishing articles in the English language and achieving the impact factor are among some of the main needs of the *Revista Alergia Mexico*.

Keyword: Bibliometrics; Scientific production; Citation index; H-index; Impact factor.



INTRODUCCIÓN

La publicación de resultados procedentes de una investigación propicia la comunicación entre los integrantes de la comunidad científica y suele ser el punto culminante de este proceso. Con las mejoras en los dispositivos de cómputo y la generalización del uso del internet, entre otras cosas, se aceleró el proceso de publicación de las investigaciones realizadas a nivel mundial en todos los campos del conocimiento. La Alergología no escapó de dicho suceso. Este acontecimiento representa una gran oportunidad para difundir un nuevo conocimiento; sin embargo, es preciso detenernos un momento y reflexionar en la cantidad y la calidad de lo que se publica, porque los lectores podrían verse desbordados por la oferta de conocimiento nuevo. Es en este punto donde el análisis bibliométrico cumple su función. La cienciometría, o la medición de lo que se produce en el ámbito científico, abre el camino para entender el desarrollo de la ciencia como un proceso informativo.¹ Por su parte, la bibliometría, definida como “el cálculo y análisis de los valores de lo que es cuantificable en la producción y en el consumo de la información científica,”² ayuda a comprender cómo se utilizan estos insumos por los lectores.

Puesto que la *Revista Alergia México* (RAM) aún no está alojada en *Web of Science*, el uso de otras fuentes informáticas médicas alternas, por ejemplo: *PubMed* y *Scopus* (dos de las más importantes a nivel mundial), facilitan el análisis de su visibilidad en todo el mundo. En este sentido, la *Revista Alergia México* pudo visualizarse en *Scopus* a partir del volumen 13, en 1965, y en *PubMed* a partir del volumen 34, en 1987.

Hasta la fecha no existe evidencia previa del análisis de la producción científica de la revista; por tanto, el objetivo de este estudio fue: caracterizar la producción científica de la *Revista Alergia México* desde una perspectiva bibliométrica.

Métodos

Estudio descriptivo, que evaluó la producción científica de la *Revista Alergia México*. Los periodos de búsqueda fueron delimitados según la base de datos consultada: de 1992 a 2021 en *Pubmed* y de 1972 a 2021 en *Scopus*; el término “*Revista Alergia México*” fue introducido en los metabuscadores de cada base de datos.

Criterios de inclusión: documentos publicados en la *Revista Alergia México* (artículos de investigación

original, artículos de revisión no sistemática, metanálisis, presentación de casos clínicos, editoriales, guías clínicas y cartas al editor). **Criterios de eliminación:** memorias de trabajos de investigación presentados en congresos.

Análisis

La unidad de análisis fue el producto publicado. Los datos fueron presentados con estadística descriptiva; se analizaron las estimaciones de frecuencias y proporciones para las variables: tipo de artículo, temática del artículo e índice de citación. Para una mejor comprensión de los resultados se elaboraron figuras a partir de las frecuencias de producción científica anual para los autores, las instituciones y los países con mayor productividad científica en la *Revista Alergia México*, y para el índice de citación.

Resultados

De acuerdo con *Pubmed*, entre 1987 y 2022 se publicaron 1222 artículos. Se eliminaron 97 manuscritos por corresponder al periodo de 1987 a 1991 y 10 más por pertenecer al año 2022; de esta manera se analizaron los datos correspondientes a 1115 artículos. El promedio anual de artículos publicados fue de 37.2 ± 12.3 . En 1992 la cantidad artículos fue de 0 y en 2019 de 63 (**Figura 1A**); la producción por décadas fue: 1992-2001, 275 artículos; 2002-2011, 379 artículos; y 2012-2021, 461 artículos.

Respecto a *Scopus*, entre 1965 y 2022 se publicaron 1682 artículos; de estos se eliminaron 131 que correspondieron al periodo de 1996-1971 y 10 más del año 2022. Finalmente, se analizó la información de 1541 artículos correspondientes al periodo 1972-2021. Durante este tiempo la media fue 30.8 ± 14.9 artículos por año, con un mínimo de 4 documentos en 1992 y máximo de 64 en 2019 (**Figura 1B**). Durante las cinco décadas analizadas la productividad científica fue: 1972 a 1981, 171 artículos; 1982 a 1991, 177 artículos; 1992 a 2001, 327 artículos; 2002 a 2011, 395 artículos; y 2012 a 2021, 471 artículos.

El **Cuadro 1** muestra los principales artículos publicados en la *Revista Alergia México*. Durante el periodo 1991-2021, de acuerdo con *Pubmed*, de 1120 artículos publicados, 554 (49.5%) fueron artículos originales; 20.8% revisión y 12.2% casos clínicos; al final estuvieron los metaanálisis, con 3 artículos (0.3%). La cantidad de documentos publicados durante 1972 a

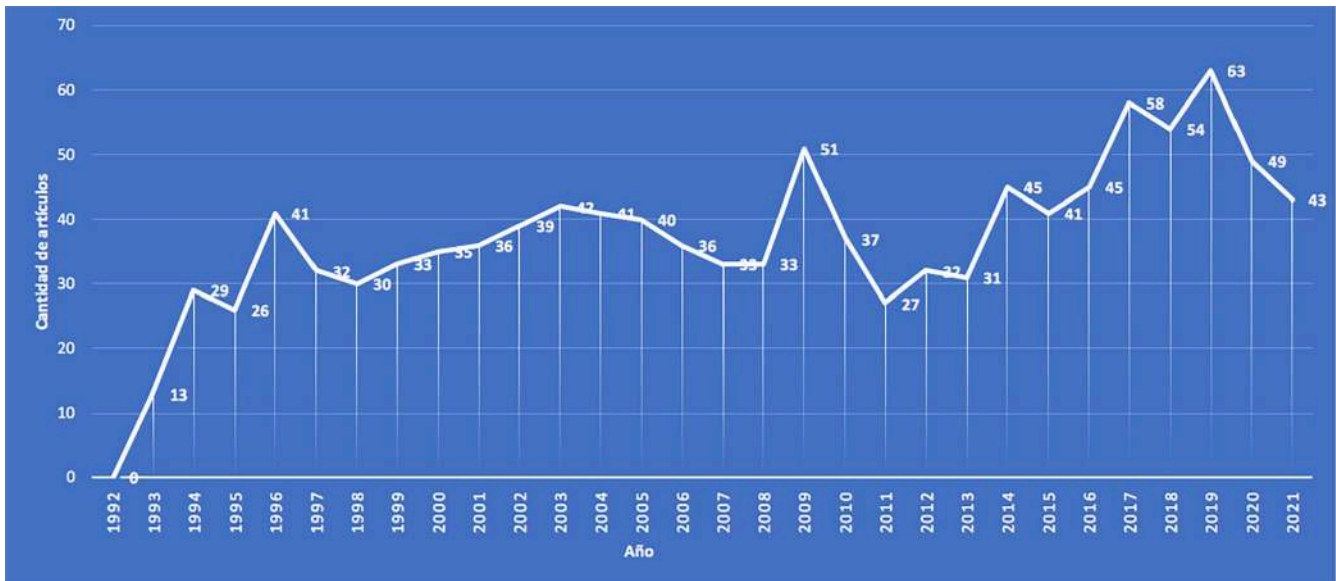


Figura 1. A) Producción científica anual registrada entre 1991 y 2021 en PubMed.

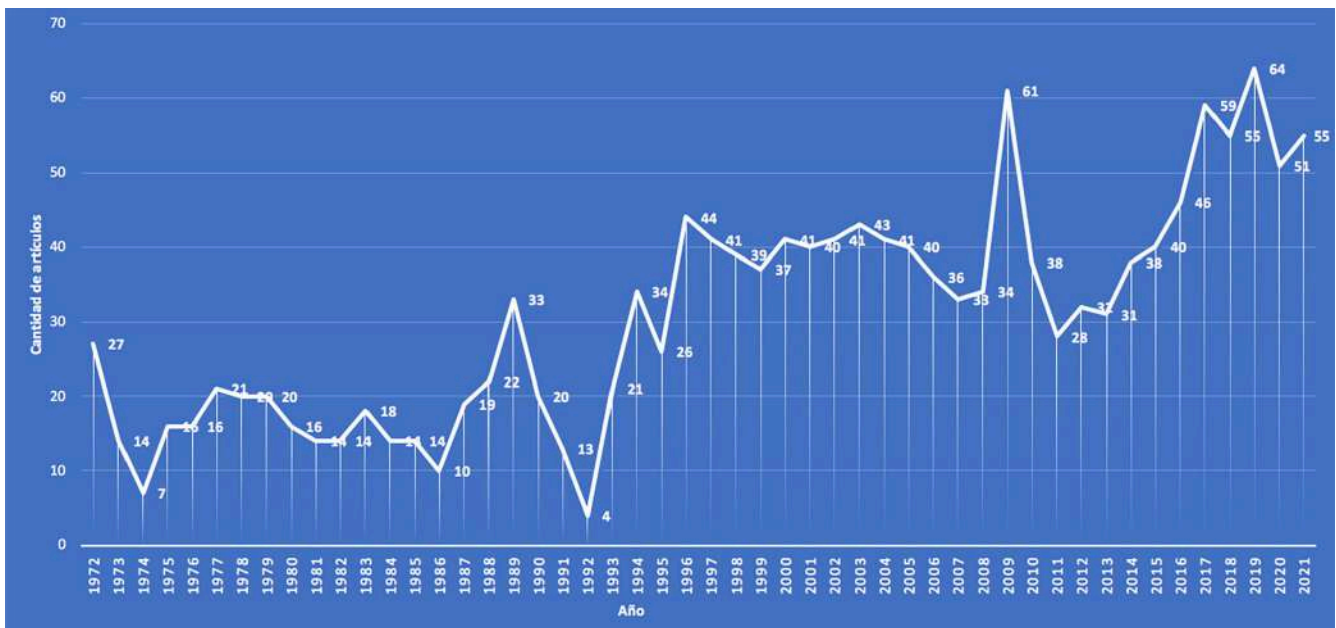


Figura 1. B) Producción científica anual registrada entre 1972 y 2021 en Scopus.

2021, registrados en Scopus, fue de 1545, con 78% artículos originales y 11.9% de revisión.

La principal temática de los artículos publicados en la *Revista Alergia México* fue: asma (32.0%) y rinitis alérgica (16.1%); y en menor proporción: anafilaxia (4.9%) y angioedema (3.8%). **Cuadro 2**

En el **Cuadro 3** se enlistan los 10 artículos más citados. Llama la atención que solo tres de estos han

logrado obtener 30 o más citaciones, de acuerdo con Scopus, de 1972 a 2021. Además, seis de esos artículos fueron publicados en México, 4 en la Ciudad de México y otros 4 en Brasil (n = 1), Colombia (n = 2) y Uruguay (n = 1).

La **Figura 2A** muestra los 10 principales autores con mayor cantidad de artículos publicados en la *Revista Alergia México*. Los tres primeros representaron

Cuadro 2. Principales temáticas de los artículos publicados en Revista Alergia México, periodo: 1991-2021 (Pubmed)

Temática	n*	%
Asma	415	32.0
Rinitis alérgica	209	16.1
Alergia a medicamentos	116	8.9
Inmunodeficiencias	106	8.2
Alergia a alimentos	93	7.2
Urticaria	85	6.5
Autoinmunidad	81	6.2
Dermatits atópica	80	6.2
Anafilaxia	64	4.9
Angioedema	49	3.8

* En algunos casos la palabra clave incluyó más de una categoría temática.

el 8.1% de la producción total de 1972 a 2021. La **Figura 2B** muestra las instituciones con mayor participación de artículos publicados; resalta el Instituto Mexicano del Seguro Social, seguido del Instituto Nacional de Pediatría y el Instituto del Seguro Social al Servicio de los Trabajadores del Estado. Solo la Universidad de Antioquia fue la institución extranjera con mayor índice de publicación. Finalmente, la **Figura 2C** expone los países con mayor cantidad de artículos publicados; sobresalen México (53.6%), Colombia (4.7%), España (3.8%), Cuba (3.0%) y Argentina (2.5%).

El índice de citación de la *Revista Alergia México*, de acuerdo con *CiteScore de Scopus*, se muestra en el **Cuadro 4**. En 2011 se registró un *CiteScore* de 0.6 y

en el 2020 de 0.9; también se aprecia que la cantidad total de citas fue 77 y 180, respectivamente. Por su parte, para esos mismos años, la *Revista Alergia México* pasó del percentil 13 al 16. Finalmente, hasta el 7 de febrero de 2022, el índice de citación fue de 1.0 y las citaciones estuvieron cercanas a 200.

La cantidad de citas por documento en dos años, según *Scimago Journal and Country Rank*, se muestra en la **Figura 3**. Se observa que del 2016 al 2020 la cifra ronda los 0.5 puntos. Al finalizar este ensayo (7 de febrero de 2022), este marcador registró 1.0 puntos y la cantidad de citas de 199. De acuerdo con esta fuente, el índice-H de la *Revista Alergia México* es 15 y el factor de impacto, estimado por *Scimago Journal Rank*, de 0.150.

El índice de rechazo anual fue del 23% en 2016; 7% en 2017; 9% en 2018; 30% en 2019; y 29% en el 2020.

Discusión

En nuestro conocimiento, esta es la primera caracterización bibliométrica de la *Revista Alergia México*. Entre los hallazgos relevantes se encuentra el aumento sustancial de artículos publicados a través de los años de vigencia de la revista; de manera importante, la mayor cantidad de documentos publicados corresponden a artículos originales. También se ha observado que la mayor parte de los artículos procede de México, principalmente de las instituciones públicas que conforman el Sistema Nacional de Salud; finalmente, resalta el índice de citación de los documentos publi-

Cuadro 1. Principales artículos publicados en Revista Alergia México

%	n	%	n	%
Original	549	49.2	1202	78.0
Revisión	233	20.9	183	11.9
Caso clínico	137	12.3	-	-
Editorial	78	7.0	118	7.7
Ensayo clínico	64	5.7	-	-
Ensayo clínico aleatorizado	28	2.5	-	-
Guía práctica clínica	11	1.0	-	-
Revisión sistemática	6	0.5	-	-
Carta al editor	6	0.5	13	0.8
Metanálisis	3	0.3	-	-
Otros	-	-	2.5	1.6

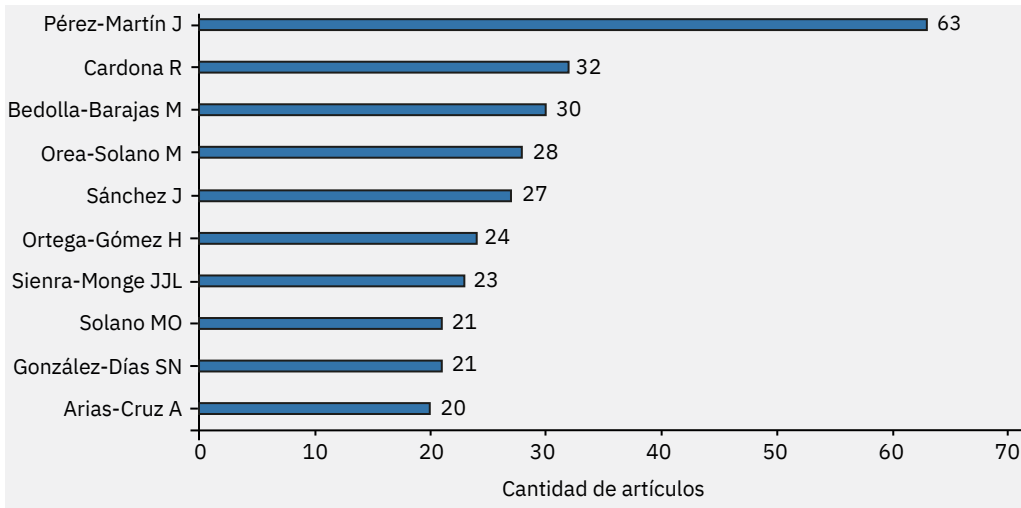


Figura 2. A) Autores con mayor cantidad de artículos publicados entre 1972 y 2021 en Scopus.

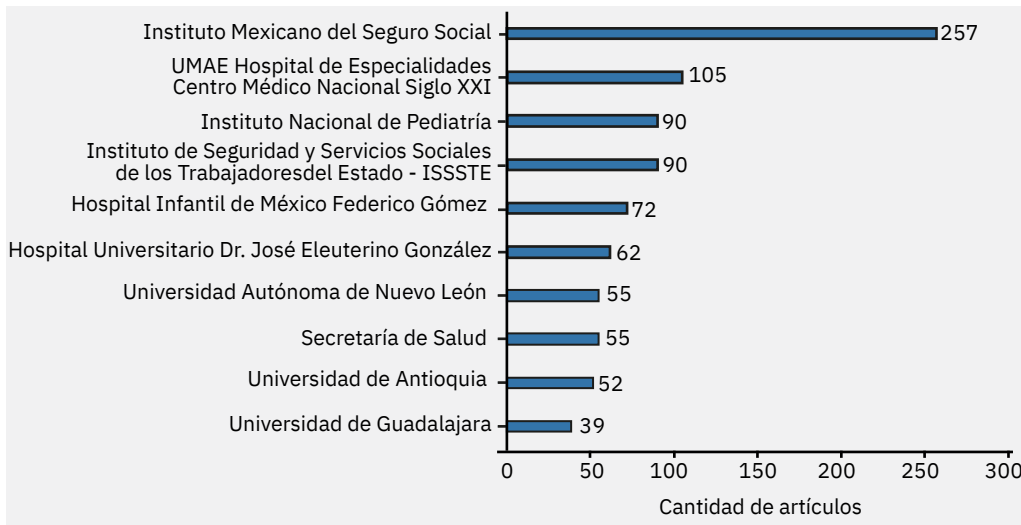


Figura 2. B) Instituciones con mayor cantidad de artículos publicados entre 1972 y 2021 en Scopus.

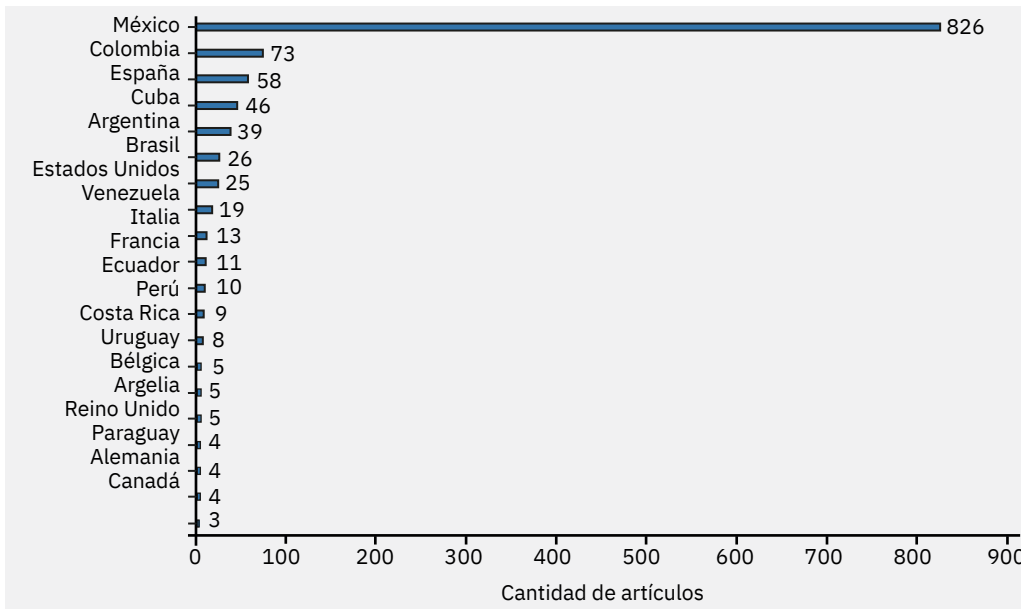


Figura 2. C) Artículos procedentes de diferentes países registrados en Scopus entre 1972 y 2021.

Cuadro 3. Principales artículos citados, según Scopus, entre 1972 y 2021

Artículo	Ciudad o país	Institución	Citas
1. Arroyave-Hernández CM, Echavarría-Pinto M, Hernández-Montiel HL. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with mi-graine in adults. <i>Rev Alerg Mex.</i> 2007 Sep-Oct;54(5):162-8.	Querétaro, México	Centro de Inmunología y Alergias	33
2. Cardoso RR, Santos RM, Cardoso CR, et al. Consumption of camel's milk by patients intolerant to lactose. A preliminary study. <i>Rev Alerg Mex.</i> 2010 Jan-Feb;57(1):26-32.	Brasilia, Brasil	Faculdades Integradas do Planalto Central	30
3. Violante R, del Río Navarro BE, Berber A, et al. Obesity risk factors in the ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) in Mexico City. <i>Rev Alerg Mex.</i> 2005 Jul-Aug;52(4):141-5.	Tamaulipas, México	Unidad de Investigación, Hospital General Regional 6	30
4. Sánchez-Caraballo J, Díez-Zuluaga S, Cardona-Villa R. Sensibilización a aeroalergenos en pacientes alérgicos de Medellín, Colombia. <i>Rev Alerg Mex.</i> 2012 Jul-Sep;59(3):139-47.	Medellín, Colombia	Universidad de Antioquia	29
5. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell JA, Del Río-Navarro B, et al. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. <i>Rev Alerg Mex.</i> 2011 Jan-Feb;58(1):3-75.	Ciudad de México, México	Hospital Médica Sur	28
6. Berrón-Pérez R, Chávez-Sánchez R, Estrada-García I, et al. Indications, usage, and dosage of the transfer factor. <i>Rev Alerg Mex.</i> 2007 Jul-Aug;54(4):134-9.	Ciudad de México, México	Instituto Nacional de Pediatría	26
7. Becerril-Ángeles M, Vázquez-Merino CL, Ángeles-Garay U, et al. Prevalencia de enfermedades alérgicas en adultos mayores. <i>Rev Alerg Mex.</i> 2008 May-Jun;55(3):85-91.	Ciudad de México, México	Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza	23
8. Baluga JC. Allergy to local anesthetics in dentistry. Myth or reality? <i>Rev Alerg Mex.</i> 2003 Sep-Oct;50(5):176-81.	Montevideo, Uruguay	P. Rossell Hospital Center	23
9. Sánchez J, Páez B, Macías A, et al. Atopic dermatitis guideline. Position paper from the Latin American Society of Allergy, Asthma and Immunology. <i>Rev Alerg Mex.</i> 2014 Jul-Sep;61(3):178-211.	Cartagena, Colombia	Universidad de Cartagena	32
10. Ávila-Castañón L, Pérez-López J, del Río-Navarro BE, et al. Hipersensibilidad por prueba cutánea a alimentos en pacientes alérgicos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. <i>Rev Alerg Mex.</i> 2002 May-Jun;49(3):74-9.	Ciudad de México, México	Hospital Infantil de México Federico Gómez	22

Cuadro 4. Índice de citación de la Revista Alergia México según CItScore de Scopus

Año	CiteScore	Citas	Rank Inmunología y Alergia	Percentil
2011	0.6	75	134 - 155	13
2012	0.6	69	142 - 161	12
2013	0.5	50	147 - 164	10
2014	0.5	58	148 - 164	10
2015	0.4	46	149 - 165	9
2016	0.8	66	146 - 165	11
2017	-	-	-	-
2018	0.6	116	166 - 186	11
2019	0.7	149	157 - 180	13
2020	0.9	180	152 - 182	16
2021*	1.0	199	-	-

* Análisis revisado hasta el 7 de febrero de 2022.

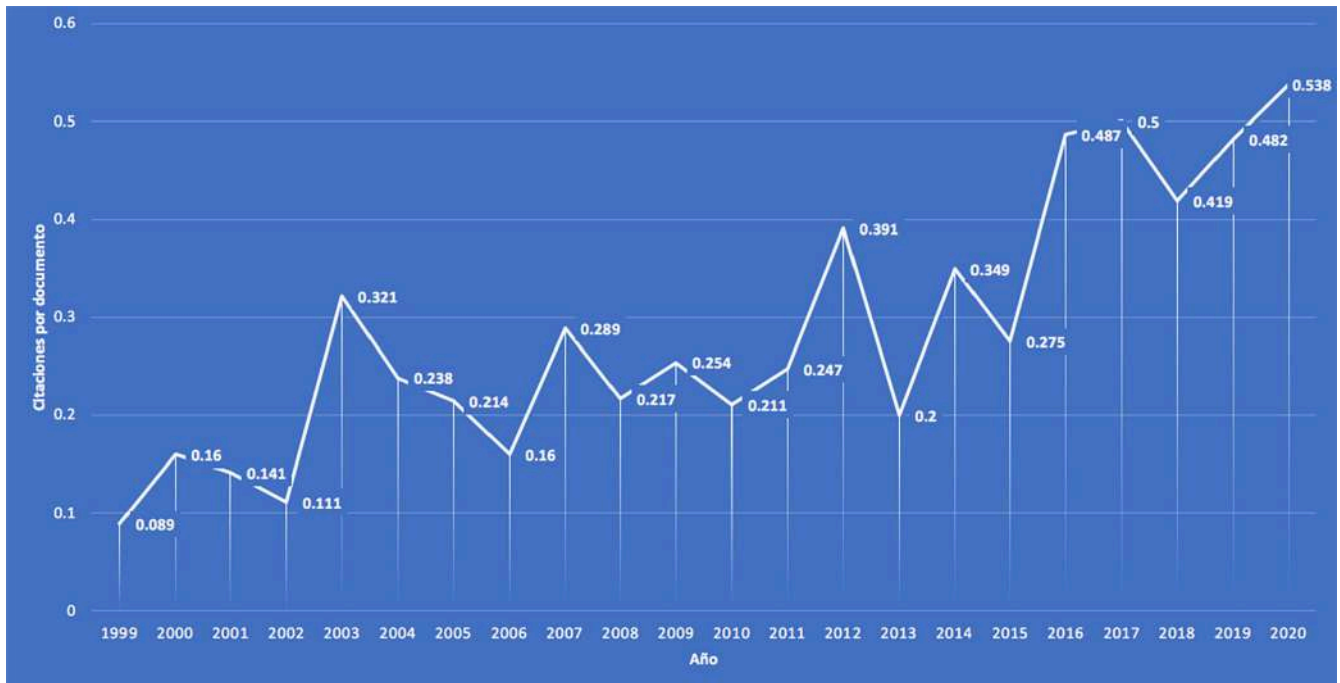


Figura 3. Citas por documento acumuladas en dos años, según Scimago Journal and Country Rank.

cados en *Revista Alergia México*. Desde su fundación, la *Revista Alergia México* ha tenido seis editores en jefe, en orden cronológico: los Dres. Mario Salazar Mallén, Jesús Pérez Martín, Martín Heriberto Becerril Ángeles, Nora Hilda Segura Méndez, Martín Bedolla Barajas y, recientemente, Alfredo Arias Cruz. La revista se ha publicado de manera ininterrumpida desde 1953 y en su haber cuenta con 68 volúmenes; actualmente se edita el volumen 69 (2022). Pubmed identifica el periodo de 2002 a 2011 como la década del inicio de mayor crecimiento en la productividad científica; sin embargo, al contar la *Revista Alergia México* con una historial más prolongada en Scopus, se observó que el incremento en la cantidad artículos publicados realmente inició en la década de 1992-2001.³

Aunque los logros han sido importantes, la cantidad de artículos publicados en la *Revista Alergia México* podrían ser mayores, debido a que internacionalmente se recomienda un mínimo de 60 artículos anuales para las revistas incluidas en el rubro de ciencias de la salud.⁴ Otro punto importante en la producción científica de la *Revista Alergia México* es el tipo de artículos publicados; constatamos que, a diferencia de Scopus, PubMed permite clasificar de mejor manera cada uno de estos; sin embargo, tal situación hace que la can-

tidad de artículos originales se vea diluida, pues casi 60% de los documentos corresponderían a esta categoría. Por su parte, Scopus posiciona la producción de artículos originales en un 78%; el compendio de revistas de la colección SciELO estima que el 61% de la producción de artículos en ciencias de la salud corresponden a artículos originales.⁵ La recomendación internacional sugiere que las revistas médicas deben contar con un mínimo de 75% de artículos originales.⁶ En resumen, la revista ha mostrado un crecimiento sostenido en la publicación de artículos, lo que refleja un mayor interés de los autores por enviar sus trabajos de investigación para ser publicados.

Se observó que la *Revista Alergia México* publica, principalmente, artículos relacionados con asma (32%). En un intento de dimensionar la relevancia de este punto, se analizó la productividad científica en PubMed durante el mismo periodo en que lo hicimos nosotros (1987-2021) y encontramos dos de las revistas médicas más importantes en el campo de la alergología a nivel mundial: *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* y la revista *Allergy*; al introducir los siguientes operadores booleanos: *J Allergy Clin Immunol* [Jour] AND *Asthma* y "*Allergy*" [Jour] AND *asthma*; se evidenció que el porcentaje de artículos relaciona-

dos con asma fue del 42.3 y 37%, respectivamente. En el caso de rinitis alérgica, la proporción de artículos fue del 9 y 14.5%, respectivamente, cantidad similar a la observada en nuestro estudio.⁷

Las revistas médicas deben contar con la cualidad de favorecer la internacionalización, al incluir la mayor cantidad posible de artículos procedentes de instituciones extranjeras; en ese sentido, más del 45% de los artículos publicados en la *Revista Alergia México* cumplen con este criterio. Nuevamente, para dimensionar la importancia de este punto, nuestros resultados se compararon con el observado en otras revistas médicas en México, y observamos que en la *Gaceta Médica de México* este indicador es del 43%, en la *Revista de Investigación Clínica* del 40% y en *Cirugía y Cirujanos* del 24%.³ De acuerdo con la colección de revistas del área de ciencias de la salud alojada en SciELO,⁴ el promedio de colaboración de artículos extranjeros es del 40%.⁵ Las recomendaciones internacionales sugieren que este indicador se encuentre del 25 al 35%.⁴

Un punto relevante de este estudio es la cantidad de citas obtenidas por los artículos publicados en la revista. Hasta el momento solo se ha registrado un artículo que ha obtenido 33 citas y otros dos con 30; sin embargo, llama la atención que tuvieron que transcurrir, en promedio, 15 años para alcanzar este resultado. De acuerdo con Scimago, la *Revista Alergia México* cuenta con un Índice H igual a 15, es decir, 15 trabajos citados 15 veces, y está ubicada en el cuartil 4 desde hace 20 años.⁸ En este cuartil, la *Revista Alergia México* comparte espacio con las revistas: *Medicina Interna de México*, *Ginecología y Obstetricia de México*, *Boletín Médico del Hospital Infantil*, *Cirugía y Cirujanos*, *Gaceta Médica de México*, entre otras;⁸ sin embargo, vale la pena destacar que estas dos últimas revistas cuentan con un factor de impacto estimado por el *Journal Citation Report*. Este suceso pone en perspectiva que es perfectamente factible que la *Revista Alergia México* pueda alcanzar dicha distinción.

De acuerdo con *Scimago Journal* y *Country Rank*, la cantidad de citas por documento en dos años, durante el 2020 de la *Revista Alergia México*, es de 0.538 puntos;⁸ este indicador es particularmente importante, pues equivale al factor de impacto estimado por *Web of Science*. En México existen pocas revistas con factor de impacto, según el *Journal Citation Reports 2019: Ar-*

chives of Medical Research (2.093), *Revista de Investigación Clínica-Clinical and Translational Investigation* (1.192), *Gaceta Médica de México* (0.581), *Salud Pública de México* (1.647), *Cirugía y Cirujanos* (0.264) y *Salud Mental* (0.689) y *Annals of Hepatology* (2.125).⁹ Esto representa un factor importante a considerarse al momento de obtener el factor de impacto de las revistas.

Las limitaciones de este estudio incluyen: no haber estimado el índice de productividad de Lotka, que hubiera permitido identificar a los principales autores en el área de la Alergología; y tampoco se estimó el índice de Price, es decir, el porcentaje de referencias con antigüedad menor o igual a 5 años que utilizan los autores al escribir sus artículos, entren otros tantos indicadores. Sin embargo, estos tipos de estudio requieren analizar propiamente la producción científica, por ejemplo, artículos originales y de revisión *in extenso* durante un periodo determinado.

CONCLUSIONES

La *Revista Alergia México* es una de las más longevas de la comunidad médica y científica en México. Con casi 70 años de publicación ininterrumpida se ha convertido en un referente de la Alergología nacional e internacional, especialmente en Latinoamérica. Los logros obtenidos con el paso de los años reflejan el esfuerzo del trabajo editorial durante siete décadas. Promover aún más la internacionalización de la revista, publicar artículos en idioma inglés y conseguir el tan anhelado factor de impacto representa las principales necesidades de la *Revista Alergia México*.

Agradecimientos

En memoria a mi padre.

REFERENCIAS

1. Smith DR. Impact factors, scientometrics and the history of citation-based research. *Scientometrics*. 2012; 92:419-427.
2. Ardunuy J. Breve introducción a la bibliometría. Diposit. ub.edu. [citado el 20 de febrero de 2022]. Disponible: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/30962/1/breve%20introduccion%20bibliometria.pdf>
3. Scopus. [Internet]. Udg.mx:8443. [citado el 16 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www-scopus-com.wdg.biblio.udg.mx:8443/term/analyzer.uri?sid=001b36484081c90783117b565c54f7e5&origin=resultslist&src=s&s=SRCTITLE%28REVISTA+ALERGIA++>

- MEXICO%29&sort=plf-f&sdt=b&sot=b&sl=33&count=1681-&analyzeResults=Analyze+results&txGid=d95317694e-f861e4010aa3b0775b4104
4. Criterios de SciELO-México para la admisión y permanencia de revistas [Internet]. Org.mx. [citado el 16 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/avaliacao/Guia-CriteriosEvaluacion-ScieloMX.pdf>
 5. SciELO Analytics (Beta) [Internet]. Scielo.org. [citado el 19 de febrero de 2022]. Disponible en: https://analytics.scielo.org/w/publication/article?py_range=1974-2021
 6. Redalyc.org. [citado el 16 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/redalyc/editores/evaluacionCriterios.html>
 7. Nih.gov. [citado el 16 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
 8. Revista Alergia Mexico [Internet]. Scimagojr.com. [citado el 18 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=20156&tip=sid&clean=0>
 9. Ulloa-Aguirre A, Sepúlveda-Vildósola AC, Selman-Lama M, Oñate-Oñate L, et al. Scientific medical journals in Mexico. *Gac Med Mex* 2020; 156 (6): 607-623.

Variación geográfica en la prevalencia de asma en niños mexicanos durante la pandemia de la COVID-19

Geographical variation of asthma prevalence among Mexican children during the COVID-19 pandemic.

Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido,¹ Jaime Morales-Romero,² Angie Bedolla-Pulido,³ Carlos Meza-López,¹ Jorge Alejandro Valdez-Soto,⁴ Martín Bedolla-Barajas⁴

¹ Servicio de Pediatría, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Jalisco.

² Instituto de Salud Pública, Universidad Veracruzana.

³ Universidad de Guadalajara, Centro Universitario en Ciencias de la Salud, Licenciatura en Medicina.

⁴ Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Jalisco.

Recibido: 29-04-2022

Aceptado: 26-01-2023

Publicado: 19/04/2023

DOI: 10.29262/ram.v69i4.1116

Correspondencia

Martín Bedolla Barajas
drmbedbar@gmail.com

ORCID

Tonatiuh Ramses Bedolla Pulido

0000-0002-5292-0728

Jaime Morales Romero

0000-0002-1492-1797

Angie Bedolla Pulido

0000-0001-5917-0715

Carlos Meza López

0000-0002-8720-4289

Jorge Alejandro Valdez Soto

0000-0002-8435-4951

Martín Bedolla-Barajas

0000-0003-4915-1582

Resumen

Objetivo: Estimar la prevalencia de asma en pacientes pediátricos, según su lugar de residencia en la República Mexicana, durante la pandemia por SARS-CoV-2.

Métodos: Estudio transversal, llevado a cabo a partir de la revisión de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica para Enfermedades Respiratorias en México, analizados del 27 febrero al 5 de noviembre de 2020. **Criterios de inclusión:** pacientes que acudieron a la detección de infección por SARS-CoV2, menores de 18 años. La fuerza de asociación se estimó con la razón de momios.

Resultados: De 1,048,576 pacientes que acudieron a la detección de infección de SARS-CoV2, 35,899 correspondieron a pacientes pediátricos que cumplieron con los criterios del estudio. La prevalencia nacional de asma estimada fue de 3.9% (IC95%: 3.7-4.1%); la prevalencia mínima se observó en la región Suroeste (2.8%) y la máxima en el Sureste (6.8%); comparada con la región Suroeste, que registró la prevalencia mínima a nivel nacional, y la Noroeste (RM = 2.41) y Sureste (RM = 1.33) mostraron el mayor riesgo de asma en la población pediátrica.

Conclusión: La prevalencia de asma en niños mexicanos difirió notoriamente en los diferentes estados de la República Mexicana; sobresalieron las regiones Noroeste y Sureste. Este estudio pone de manifiesto el papel del medio ambiente en la prevalencia del asma en pacientes pediátricos mexicanos.

Palabras clave: Asma; pacientes pediátricos; COVID-19; Prevalencia; Estudio transversal.

Abstract

Objective: The purpose of this study was to analyze the geographic variation in the prevalence of asthma in children, according to their place of residence in Mexico.

Methods: A cross-sectional analysis of the epidemiological surveillance system dataset for respiratory diseases in Mexico carried on. From 27 February to 5 November 2020, a total of 1,048,576 subjects were screened for SARS-CoV2 infection, of which 35,899 were children under 18 years of age. The strength of the association was estimated by odds ratio (OR).

Results: Of 1,048,576 patients who attended for SARS-CoV2 infection detection, 35,899 corresponded to pediatric patients who met the study criteria. The estimated national prevalence of asthma was 3.9% (95% CI: 3.7-4.1%). The nationwide prevalence of asthma was 3.9% (95% CI: 3.7% - 4.1%); the minimum was 2.8% (Southeast region) and the maximum 6.8% (Southeast region). Compared to the South-West Region that presented the minimum prevalence at the national level, the Northwest (OR = 2.41) and Southeast (OR = 1.33) regions showed the highest risk of asthma in pediatric population.

Conclusion: The prevalence of asthma in children differed markedly among the different regions of Mexico; two regions, Northwest and Southeast, stood out. This study puts into context the role of the environment on the prevalence of asthma in children.

Key words: Asthma; Epidemiology; Children; COVID-19; Prevalence; Cross-sectional study.



INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad respiratoria, no infecciosa, más frecuente durante la edad pediátrica y adulta. La prevalencia mundial de asma en niños y adolescentes se estima en 9.4 y 12.6%, respectivamente;¹ y en México se ha registrado del 5.8 y 7.5%, respectivamente.² Las encuestas con representatividad poblacional suelen implicar altos costos y consumo de recursos para obtener datos válidos y confiables. Con el surgimiento de la pandemia de SARS-CoV-2 en México se diseñó un sistema de registro nacional de casos nuevos de COVID-19. La comorbilidad de la enfermedad producida por el nuevo coronavirus se ha convertido en una de las variables más relevantes durante la epidemia.^{3,4} El asma es una enfermedad de importancia para la salud pública, derivada de la gran carga que representa para los sistemas de salud y afectación de la calidad de vida.^{5,6} La variación en la frecuencia del asma puede ser multifactorial, pues la participación de condiciones histórico-culturales, organización social y económica, además de factores geográficos y naturales que caracterizan a las diferentes regiones influyen de manera importante.⁷⁻⁹

El objetivo de este estudio fue: estimar la prevalencia de asma en pacientes pediátricos, según su lugar de residencia en la República Mexicana, durante la pandemia por SARS-CoV-2.

MÉTODOS

A través de un diseño transversal se analizaron los datos que la Dirección General de Epidemiología, de la Secretaría de Salud de México, pone a disposición del público general (<https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>). La revisión de datos se llevó a cabo del 27 de febrero al 5 de noviembre de 2020.

Criterios de inclusión: pacientes pediátricos, menores de 18 años, a quienes se les aplicó la prueba de detección de SARS-CoV-2. **Criterios de exclusión:** sujetos con resultado de la prueba pendiente, de nacionalidad extranjera y quienes tuvieran datos incompletos.

VARIABLES Y DESENLACES PRIMARIOS

La información clínica de los casos de COVID-19 registrados se obtuvo a través de una encuesta epidemiológica que incluyó: edad, género, antecedente actual de tabaquismo y coexistencia de comorbilida-

des: asma, obesidad, hipertensión arterial sistémica, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular e inmunosupresión, entre otras.

DETECCIÓN DE SARS-CoV-2

La detección de casos de SARS-CoV-2 se efectuó mediante la técnica de *Real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (rtRT-PCR).

REGIONALIZACIÓN DE MÉXICO

El territorio mexicano se dividió de acuerdo con una propuesta que considera factores físico-naturales e histórico-culturales para su creación (https://es.wikipedia.org/wiki/Regiones_de_M%C3%A9xico). Las regiones y los estados que las conformaron fueron: 1. Región Noroeste (Baja California, Baja California Sur, Chihuahua, Durango, Sonora y Sinaloa); 2. Región Noroeste (Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas); 3. Región Oeste (Nayarit, Jalisco, Colima y Michoacán); 4. Región Este (Puebla, Tlaxcala, Hidalgo y Veracruz); 5. Región Centro-Norte (Aguascalientes, Guanajuato, San Luis Potosí, Zacatecas y Querétaro); 6. Región Centro-Sur (Morelos, Estado de México, Ciudad de México); 7. Región Suroeste (Guerrero, Oaxaca y Chiapas); 8. Región Sureste (Tabasco, Campeche, Quintana Roo y Yucatán).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La prevalencia de asma se calculó al dividir a los pacientes con asma entre el total de niños y se estimó en la población con intervalos de confianza (IC) de Wald del 95% para una proporción. El cambio porcentual se calculó al comparar la prevalencia de algunas regiones con la prevalencia de asma nacional. Para identificar los factores asociados con la prevalencia de asma (variable dependiente) se llevó a cabo el análisis multivariado mediante regresión logística con las siguientes covariables independientes: región del país, género, grupo etario y resultado de la prueba rtRT-PCR-SARS-CoV-2. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p \leq 0.05$. Para el análisis de los datos se utilizó el programa IBM SPSS Statistics Version 23.0 software.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación se apegó a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos enunciados en la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registró un total de 1,048,576 sujetos a quienes se les realizó la prueba de detección de SARS-CoV-2. Del total inicial se excluyeron 188,703 casos por alguno de los criterios de exclusión citados. De esta forma, de 859,783 sujetos que acudieron a realizarse la prueba de rtRT-PCR, 35,899 (4.2%) correspondieron a niños y de éstos, 17,300 (48.2%) fueron mujeres.

La prevalencia global de asma fue 3.9%, principalmente en hombres (4.4 %) que en mujeres (3.4%), con una $p < 0.0001$.

Comparado con el grupo de 0 a 5 años, la razón de momios (RM) de la prevalencia de asma fue 1.86 veces mayor en el grupo etario de 6 a 12 años, y 1.66 veces en el grupo de 13 a 17 años. **Cuadro 1**

El **Cuadro 2** muestra la prevalencia de asma en niños, según la región geográfica. La prevalencia más baja se observó en el Suroeste (2.8%) y la más alta en el Sureste (6.8%). Al utilizar la prevalencia nacional de asma como punto de referencia, los momios de prevalencia fueron significativamente menores en la región Centro-Sur (RM = 0.80, $p = 0.0002$); los más altos se observaron en la región Noroeste (RM = 1.31, $p = 0.001$).

De acuerdo con el grupo etario, la prevalencia menor y mayor de asma en los niños de 0 a 5 años se observó en las regiones Centro-Sur (0.5%) y Sureste (1.5%), y en los niños de 6 a 12 años en las regiones Suroeste (0.9%) y Sureste (2.3%), respectivamente; de nueva cuenta, en el grupo de 13 a 17 años figuraron las regiones Suroeste (0.9%) y Sureste (3.0%).

Cuadro 3

Al estimar la prevalencia de asma a partir del resultado de la prueba de rtRT-PCR SARS-CoV-2 y la región geográfica, se encontró que en los niños con prueba positiva, de nuevo la región Sureste registró la mayor prevalencia (6.4%) y la Centro-Sur (2.5%) la menor. Por su parte, en los niños con prueba negativa, las regiones con mayor y menor prevalencia fueron la Sureste (7.3%) y Suroeste (3.0%), respectivamente.

Cuadro 4

Los modelos multivariados identificaron como factores asociados con la prevalencia de asma: residir en las regiones Noroeste y Sureste, de género masculino, y pertenecer a los grupos etarios de 6 a 12 años o de 13 a 17 años. En el lado opuesto, la prueba positiva para infección por SARS-CoV-2 resultó ser un factor protector. **Cuadro 5**

Cuadro 1. Prevalencia de asma en la población pediátrica de México de acuerdo con el grupo etario

Grupo etario*	n	%	IC 95%	RM	IC 95%	p
0 a 5 años, n = 12,413	330	2.7	2.4 - 2.9	1		
6 a 12 años, n = 10,921	529	4.8	4.4 - 5.2	1.86	1.62 - 2.19	< 0.0001
13 a 17 años, n = 12,565	545	4.3	4.0 - 4.7	1.66	1.44 - 1.91	< 0.0001

IC95%: intervalo de confianza de 95%; RM: razón de momios; * $p < 0.0001$ (comparación de los grupos etarios entre niños con y sin asma); N: total de la población pediátrica del grupo etario que acudió a la detección de COVID-19; n: pacientes con asma.

Cuadro 2. Prevalencia de asma en 35,899 niños, según la región geográfica

Región	n	%	IC 95%	RM	IC 95%	p
Noroeste, n = 3376	171	5.1	4.4 - 5.9	1.31	1.11 - 1.54	0.001
Noreste, n = 4505	161	3.6	3.1 - 4.2	.91	0.77 - 1.07	0.269
Oeste, n = 3408	131	3.8	3.2 - 4.5	.98	0.82 - 1.18	0.847
Este, n = 2510	101	4.0	3.3 - 4.9	1.03	0.83 - 1.26	0.778
Centro Norte, n = 6514	257	3.9	3.5 - 4.4	1.01	0.88 - 1.15	0.895
Centro Sur, n = 11,256	355	3.2	2.9 - 3.5	.80	0.71 - 0.90	0.0002
Suroeste, n = 1700	48	2.8	2.1 - 3.7	.72	0.53 - 0.95	0.024
Sureste, n = 2630	180	6.8	5.9 - 7.9	1.80	1.54 - 2.12	< 0.0001
Total, n = 35,899	1404	3.9	3.7 - 4.1	1	-	

IC95%: intervalo de confianza de 95%; RM: razón de momios; N: total de población pediátrica que acudió a detección de COVID-19; n: pacientes con asma.

Cuadro 3. Prevalencia de asma en niños, según la región geográfica y el grupo etario.

Región	0 a 5 años			6 a 12 años			13 a 17 años		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Noroeste, N = 3376	44	1.3	1.0 - 1.7	64	1.9	1.5 - 2.4	63	1.9	1.5 - 2.4
Noreste, N = 4505	38	0.8	0.6 - 1.2	59	1.3	1.0 - 1.7	64	1.4	1.1 - 1.8
Oeste, N = 3408	40	1.2	0.9 - 1.6	54	1.6	1.2 - 2.1	37	1.1	0.8 - 1.5
Este, N = 2510	27	1.1	0.8 - 1.3	33	1.3	0.9 - 1.8	41	1.6	1.2 - 2.2
Centro Norte, N = 6514	68	1.0	0.4 - 0.6	108	1.7	1.4 - 2.0	81	1.2	1.0 - 1.3
Centro Sur, N = 11,256	57	1.5	0.6 - 1.6	134	1.2	1.0 - 1.4	164	1.5	1.3 - 1.7
Suroeste, N = 1700	17	1.0	0.1 - 2.0	15	0.9	0.5 - 1.5	16	0.9	0.6 - 1.5
Sureste, N = 2630	39	1.5	1.1 - 2.0	62	2.3	1.8 - 3.0	79	3.0	2.4 - 3.7
Total, N = 35,899	330	0.9	0.8 - 1.0	529	1.5	1.4 - 1.6	545	1.5	1.4 - 1.6

IC95%: intervalo de confianza de 95%; RM: razón de momios; N: total de población pediátrica que acudió a detección de COVID-19; n: pacientes con asma; RM: razón de momios.

Cuadro 4. Prevalencia de asma en niños de acuerdo con la región geográfica y el resultado de la prueba rtRT-PCR SARS-CoV-2

Región	Positiva* N = 14207				Negativa* N = 21692			
	N	n	%	IC 95%	N	n	%	IC 95%
Noroeste	1278	51	4.0	3.0 - 5.2	2098	120	5.7	4.8 - 6.8
Noroeste	1476	47	3.2	2.4 - 4.2	3029	114	3.8	3.1 - 4.5
Oeste	811	27	3.3	2.3 - 4.8	2597	104	4.0	3.3 - 4.8
Este	945	29	3.1	2.1 - 4.4	1565	72	4.6	3.7 - 5.8
Centro-Norte	2286	81	3.5	2.8 - 4.4	4228	176	4.2	3.5 - 4.8
Centro-Sur	5295	133	2.5	2.2 - 3.0	5961	222	3.7	3.3 - 4.2
Suroeste	843	22	2.6	1.7 - 3.9	857	26	3.0	2.1 - 4.4
Sureste	1273	81	6.4	5.1 - 7.8	1357	99	7.3	6.0 - 8.8

* p < 0.0001 (comparación de las regiones entre positivos vs negativos); N: total de la población pediátrica por región con prueba rtPCR SARS-CoV-2 positiva o negativa; n: pacientes con asma; rtRT-PCR SARS-CoV-2: *Real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction*; IC95%: intervalo de confianza de 95%.

DISCUSIÓN

La pandemia por SARS-CoV-2 ha impuesto todo tipo de retos y al mismo tiempo valiosas oportunidades. La información que el Sistema Nacional de Salud en México genera día con día permite ampliar la mirada epidemiológica hacia otros problemas de salud también relevantes. En ese sentido, nuestro estudio pone en perspectiva la variación geográfica de la prevalencia de asma en niños mexicanos. Dentro de los hallazgos más notables: los niños que residen en las regiones Noroeste o Sureste tienen mayor probabilidad de padecer asma, con incremento del 31 y 80% más alto que la prevalencia nacional, respectivamente.

Este es uno de los primeros estudios que analiza la variación geográfica de la prevalencia de asma en México en la población pediátrica durante la pandemia de COVID-19. Derivado de ello, dos regiones sobresalieron

con mayor prevalencia de asma, ambas ubicadas hacia las áreas peninsulares de México. Este suceso es trascendental, pues permite plantear la hipótesis: si el medio ambiente climatológico, la exposición a contaminantes y aeroalérgenos, entre otras condiciones, influyen en la variación de la prevalencia.

Un estudio previo mostró hallazgos similares a los nuestros en cuanto al predominio del asma en niños y adolescentes en las zonas Noroeste y Sureste;¹ sin embargo, señala que al no contar con más datos del resto de las regiones, se desconoce si el resultado es generalizable al resto del país. Las condiciones climatológicas en ambas regiones geográficas son diametralmente opuestas; mientras que en la región Noroeste el clima varía de muy seco a seco, en la Sureste va de cálido húmedo a cálido sub-húmedo, y esta situación hace poco probable que la humedad sea el

Cuadro 5. Análisis multivariado de factores asociados con asma en la población pediátrica

Variables	Modelo multivariado		
	RM	IC 95%	P
Región			
Sureste	1		
Centro-Sur	1.02	0.75 - 1.39	0.895
Noreste	1.12	0.81 - 1.56	0.489
Oeste	1.23	0.88 - 1.72	0.230
Centro-Norte	1.29	0.94 - 1.76	0.116
Este	1.33	0.94 - 1.89	0.111
Noreste	2.41	1.74 - 3.34	< 0.0001
Sureste	1.33	1.19 - 1.45	< 0.0001
Género			
Mujer	1		
Hombre	1.33	1.19 - 1.48	< 0.0001
Grupo etario			
0 a 5 años	1		
6 a 12 años	2.00	1.74 - 2.31	< 0.0001
13 a 17 años	1.89	1.64 - 2.17	< 0.0001
rtRT-PCR-SARS-CoV-2			
Negativa	1		
Positiva	0.69	0.61 - 0.78	< 0.0001

RM: razón de momios obtenida por regresión logística; IC95%: intervalo de confianza de 95%; rtRT-PCR-SARS-CoV-2: *Real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction*.

agente que explique las diferencias en la prevalencia de asma. Además, el clima en la región Suroeste es de tipo subhúmedo, similar a la región Sureste, y aun así la prevalencia de asma fue la más baja del país; un factor asociado con estas regiones son las altas temperaturas a lo largo del año; no obstante, un estudio efectuado en Inglaterra informó un decremento en la prevalencia de asma en las zonas donde la temperatura fue elevada;⁹ en ese mismo ensayo, las altas concentraciones de luz ultravioleta provocaron el mismo suceso.

Se ha observado que no es probable que las diferencias en las cifras de prevalencia se deban a la exposición a contaminantes aéreos. La Ciudad de México está ubicada en la región Centro-Sur, que en conjunto con el Estado de México y Morelos constituyen una de las zonas más densamente pobladas y contaminadas del mundo; a pesar de ello, la prevalencia de asma fue notoriamente menor comparada con en las regiones Noroeste y Sureste. Otros estudios han demostrado

que la exposición a contaminante aéreos durante el embarazo se asocia con mayor probabilidad de asma en los niños;¹⁰⁻¹¹ pero en el lado opuesto, tal parece que la exposición a contaminantes aéreos contribuye más consistentemente a un incremento en la utilización de los servicios médicos de los pacientes con asma.¹²⁻¹⁴ Una circunstancia que va emparejada con las condiciones geográficas y climáticas, y su posible influencia en la prevalencia de asma es la exposición a aeroalérgenos; los climas húmedos y cálidos favorecen el desarrollo de los ácaros del polvo casero, la exposición a sus alérgenos y sensibilización alérgica en sujetos genéticamente predispuestos, lo que puede provocar síntomas respiratorios.¹⁵ En México, la península de Yucatán se caracteriza por un clima húmedo y cálido que favorece la sensibilización alérgica a los ácaros del polvo casero;⁷ este factor puede explicar parcialmente por qué la prevalencia de asma fue mayor en la región Sureste, pero no advierte por qué resultó ser igualmente mayor en la región Noroeste, donde el clima es seco y cálido. Se requieren estudios adicionales que evalúen por qué la prevalencia de asma en niños muestra variaciones espaciales.

A lo largo de la vida también existe variación de la prevalencia de asma. En los hombres predomina hasta la adolescencia, y en las mujeres en la etapa adulta. Comparado con las niñas, nuestros resultados indican que los niños mostraron un 33% de incremento de la probabilidad de padecer asma. Otros estudios han demostrado hallazgos similares.¹⁶ Al respecto, existe evidencia del efecto protector de la testosterona en la respuesta inflamatoria alérgica.¹⁷⁻¹⁹

Incluso se ha observado que el género (hombres y mujeres) puede tener participación importante para propiciar un gradiente diferente de exposición a los alérgenos.²⁰ La falta de criterios clínicos uniformes para establecer el diagnóstico de asma en este grupo de edad puede tener otra explicación.²¹⁻²²

Otro resultado notorio fue la relación inversa encontrada entre el asma y la menor probabilidad de tener una prueba positiva de rtPCR-SARS-CoV-2. Este hallazgo, aunque extraño, no es nuevo. En los primeros reportes que surgieron en China, el asma o las enfermedades alérgicas no figuraron entre los motivos de comorbilidad que favorecían un cuadro severo de COVID-19,²³ incluso se ha relacionado con riesgo reducido de mortalidad por esta nueva enfermedad.²⁴ Aunque se han expuesto diferentes expli-

caciones, por ejemplo: control del asma, comportamiento del paciente durante la pandemia, función del sistema de salud de cada país y cambios colectivos implementados para prevenir la infección por SARS-CoV-2 (25), la relación entre asma y COVID-19 sigue discutiéndose.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran: 1) la forma en cómo se hizo el registro del asma, que al tratarse de una encuesta, puede provenir del auto-reporte del paciente pediátrico o de sus padres, incluso de la historia clínica que el médico tratante realizó al paciente, según sus síntomas sugerentes de COVID-19. Aunque lo anterior puede suponer un posible subregistro de los casos de asma, consideramos que el margen de error no debe ser significativo, debido a la cantidad importante de sujetos analizados. 2) Otras posibles limitaciones se desprenden de la falta de información complementaria para enriquecer el análisis: condiciones climáticas de la región de residencia, tamaño total de la población pediátrica en cada región, nivel socioeconómico de la familia del paciente pediátrico, cantidad de contaminantes aéreos en cada región y el desconocimiento de su procedencia de un entorno rural o urbano. Al carecer de esta información, no fue posible incorporarla en los modelos multivariados para analizar su repercusión como posibles factores asociados. 3) Además, debe recordarse la naturaleza transversal de nuestro análisis al interpretar las asociaciones encontradas. 4) Considerar que la regionalización de México se hizo con base en una propuesta no validada previamente; sin embargo, fue suficiente para responder claramente a nuestro objetivo.

Las principales fortalezas del estudio se centran en dos aspectos: 1) cantidad de sujetos analizados, y 2) representatividad de la población a nivel nacional, por tratarse prácticamente del censo de todos los sujetos pediátricos que acudieron a la detección de COVID-19. Una ventaja adicional de la información analizada fue la intención del registro de asma como motivo de comorbilidad.

CONCLUSIONES

Existe variación geográfica en la prevalencia de asma en niños, con marcada tendencia a ser mayor en los territorios peninsulares de México, específicamente en las regiones Noroeste y Sureste. Es importante identificar las diferencias regionales en la prevalencia de asma en niños, con la intención de planear estrate-

gias de atención médica y efectuar estudios encaminados a identificar estilos de vida o factores ambientales que promueven su expresión.

REFERENCIAS

1. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; 64: 476-83. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.106609>
2. Del-Rio-Navarro BE, Navarrete-Rodríguez EM, Berber A, Reyes-Noriega N, et al. The burden of asthma in an inner-city area: A historical review 10 years after ISAAC. *World Allergy Organ J* 2020; 13: 100092. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100092>
3. Hernández-Galdamez DR, González-Block MÁ, Romo-Dueñas DK, Lima-Morales R, et al. Increased Risk of Hospitalization and Death in Patients with COVID-19 and Pre-existing Non-communicable Diseases and Modifiable Risk Factors in Mexico. *Arch Med Res* 2020; 51: 683-9. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.07.003>
4. Parra-Bracamonte GM, Lopez-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Ann Epidemiol* 2020; 52: 93-98.e2. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.08.005>
5. Nurmagambetov T, Kuwahara R, Garbe P. The Economic Burden of Asthma in the United States, 2008-2013. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 348-56. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201703-259OC>
6. Chipps BE, Haselkorn T, Rosén K, Mink DR, et al. Asthma Exacerbations and Triggers in Children in TENOR: Impact on Quality of Life. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 169-76.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.027>
7. Larenas-Linnemann D, Michels A, Dinger H, Shah-Hosseini K, 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. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-20>
8. Razavi-Termeh SV, Sadeghi-Niaraki A, Choi SM. Asthma-prone areas modeling using a machine learning model. *Sci Rep* 2021; 11: 1912. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81147-1>
9. Cherrie MPC, Sarran C, Osborne NJ. Climatic factors are associated with asthma prevalence: An ecological study using English quality outcomes framework general practitioner practice data. *Sci Total Environ* 2021; 779: 146478. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146478>

10. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, Qijun W, et al. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. *Environ Res* 2017; 159: 519-30. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.038>
11. Bettiol A, Gelain E, Milanese E, Asta F, et al. The first 1000 days of life: traffic-related air pollution and development of wheezing and asthma in childhood. A systematic review of birth cohort studies. *Environ Health* 2021; 20: 46. <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00728-9>
12. Jo EJ, Choi MH, Kim CH, Won KM, et al. Patterns of medical care utilization according to environmental factors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease patients. *Korean J Intern Med*. 2021; 36: 1146-56. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020>
13. Pini L, Giordani J, Concoreggi C, Zanardini E, et al. Effects of short-term exposure to particulate matter on emergency department admission and hospitalization for asthma exacerbations in Brescia district. *J Asthma* 2021; 1-8. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1929310>
14. Vu BN, Tapia V, Ebel S, Gonzales GF, et al. The association between asthma emergency department visits and satellite-derived PM_{2.5} in Lima, Peru. *Environ Res* 2021; 199: 111226. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111226>
15. Acevedo N, Zakzuk J, Caraballo L. House Dust Mite Allergy Under Changing Environments. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11: 450-69. <https://doi.org/10.4168/aair.2019.11.4.450>
16. Banta JE, Ramadan M, Alhusseini N, Aloraini K, et al. Socio-demographics and asthma prevalence, management, and outcomes among children 1-11 years of age in California. *Glob Health Res Policy* 2021; 6: 17. <https://doi.org/10.1186/s41256-021-00199-y>
17. Carey MA, Card JW, Voltz JW, Arbes SJ, et al. It's all about sex: gender, lung development and lung disease. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 308-13. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2007.08.003>
18. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 762-9. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.00992.x>
19. Laffont S, Blanquart E, Savignac M, Cénac C, et al. Androgen signaling negatively controls group 2 innate lymphoid cells. *J Exp Med* 2017; 214: 1581-92. <https://doi.org/10.1084/jem.20161807>
20. Lewis SA, Weiss ST, Platts-Mills TA, Burge H, et al. The role of indoor allergen sensitization and exposure in causing morbidity in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 961-6. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.7.2103044>
21. Kaplan A, Hardjojo A, Yu S, Price D. Asthma Across Age: Insights From Primary Care. *Front Pediatr* 2019; 7: 162. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00162>
22. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
23. 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: 145-151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
24. Shi L, Xu J, Xiao W, Wang Y, et al. Asthma in patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126: 524-34. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.02.013>
25. Franco PA, Jezler S, Cruz AA. Is asthma a risk factor for coronavirus disease-2019 worse outcomes? The answer is no, but... *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021; 21: 223-8. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000734>

Prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con enfermedad autoinmune que reciben rituximab en un centro de referencia nacional en México

Prevalence of persistent hypogammaglobulinemia in patients with autoimmune rheumatic disease who received treatment with Rituximab in a national medical center in Mexico.

Alira Fraga-Olvera,¹ Miguel Ángel Saavedra-Salinas,² Jesus Quetzalcoatl Beltrán-Mendoza,³ Elizabeth Mendieta-Flores¹

¹ Servicio de Alergia e inmunología Clínica.

² Servicio de Reumatología.

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México.

³ Centro de Investigación y Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.

Recibido: 29-06-2022

Aceptado: 31-01-2023

Publicado: 19/04/2023

DOI: 10.29262/ram.v69i4.1142

Correspondencia

Elizabeth Mendieta Flores

dra.mendiet@gmail.com

Alira Fraga Olvera

dra.alirafraga@gmail.com

ORCID

Alira Fraga Olvera

0000-0003-0192-0805

Miguel Ángel Saavedra Salinas

0000-0003-0687-9944

Jesus Quetzalcoatl Beltrán Mendoza

0000-0002-0023-1787

Elizabeth Mendieta Flores

0000-0001-7570-7471

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes que reciben rituximab.

Métodos: Estudio transversal, retrospectivo y unicéntrico, emprendido en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes, que acudieron a la Consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, entre enero de 2013 y enero de 2018, para recibir tratamiento con rituximab. El análisis de los datos se efectuó con estadística descriptiva e inferencial, para la evaluación de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas, características clínico demográficas, diagnóstico y tratamiento.

Resultados: Se registraron 262 pacientes con enfermedad reumatológica autoinmune que recibieron rituximab. Se identificaron 8 (6 mujeres y 2 hombres) casos con hipogammaglobulinemia persistente, con una prevalencia del 3.1% de la población total. No se identificaron factores asociados con hipogammaglobulinemia.

Conclusiones: Hasta el momento no se han identificado factores asociados, pronósticos o predictivos, con hipogammaglobulinemia persistente. Se requieren estudios prospectivos adicionales para conocer con mayor precisión las implicaciones de la hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Palabras clave: Hipogammaglobulinemia persistente; enfermedad reumatológica autoinmune; inmunoglobulinas; rituximab.

Abstract

Objective: To describe the prevalence of persistent hypogammaglobulinemia in patients receiving Rituximab as a treatment for autoimmune rheumatological diseases.

Methods: A transversal, retrospective and unicentric study, carried out in patients with autoimmune rheumatic diseases who were admitted to the Rheumatology service of the Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Mexico City, to receive treatment with rituximab between January 2013 and January 2018. Descriptive and inferential statistics of serum levels of immunoglobulins, clinical-demographic characteristics, diagnosis, and treatment received were performed.

Results: from 262 patients with autoimmune rheumatological disease who received treatment with Rituximab; We identified 8 patients with persistent hypogammaglobulinemia (6 women and 2 men), this is a prevalence of 3.1%. No associated factors with the development of hypogammaglobulinemia were identified.

Conclusions: Until now, no associated prognostic or predictive factors have been identified with persistent hypogammaglobulinemia. Additional prospective studies are required to understand more precisely the implications of persistent hypogammaglobulinemia in patients with autoimmune diseases.

Key words: Persistent hypogammaglobulinemia; Rheumatologic autoimmune disease; Immunoglobulins; Rituximab.



INTRODUCCIÓN

La hipogammaglobulinemia secundaria, (SHG) por sus siglas en inglés *Secondary Hypogammaglobulinemia*, se caracteriza por disminución de las concentraciones de inmunoglobulina, ya sea por algún medicamento o durante el proceso de cierta enfermedad, lo que provoca una reducción en la producción o aumento de la pérdida de anticuerpos.¹ La hipogammaglobulinemia secundaria es distinta a la hipogammaglobulinemia primaria, esta última se origina por errores congénitos subyacentes de la inmunidad, que comprenden más de 450 enfermedades genéticas definidas (asociadas con alteración del desarrollo y la función inmune normal, con imposibilidad de generar una respuesta inmune efectiva), causadas por mutaciones monogénicas de la línea germinal, lo que origina defectos en los mecanismos de defensa, denominados errores innatos de la inmunidad (*inborn errors of immunity [IEI]*), antes designados inmunodeficiencias primarias. La distinción entre hipogammaglobulinemia primaria y secundaria puede ser difícil de establecer.¹⁻³

En las últimas décadas se ha dispuesto de diversos productos biológicos dirigidos contra las células B, (BCTT) B-cell-targeted therapy, para el tratamiento de enfermedades linfoproliferativas y trastornos autoinmunes.^{1,4} Dentro de estos productos se encuentra rituximab (RTX), que representa el tratamiento de primera línea en pacientes con neoplasias malignas positivas para CD20 y diversos trastornos autoinmunitarios. Rituximab es un anticuerpo IgG1 quimérico, con acción inmunosupresora contra la proteína transmembrana CD20, expresado en las células Pre-B y B maduras,⁵ además de las células madre hematopoyéticas; las células plasmáticas no se afectan, y en la mayoría de los casos permiten la reconstitución inmune de las células B dentro de los 6-12 meses posteriores de iniciar el tratamiento.^{6,7} Con la difusión del tratamiento de rituximab y de los regímenes de mantenimiento combinado con otros fármacos inmunosupresores y la disponibilidad de datos de seguimiento más prolongado, se ha demostrado que algunos pacientes manifiestan inmunosupresión de células B de larga duración, incluso se ha informado linfopenia de células T, que afecta predominantemente los TCD4+ y puede ser persistente en regímenes de mantenimiento.⁸

Desde su primera aprobación por la FDA (1997) y EMA (1998), para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin recidivante o refractario de células

B CD20 positivo de bajo grado o folicular, rituximab se ha indicado en diferentes padecimientos, incluidas otras neoplasias hematológicas malignas (leucemia linfocítica) y diferentes trastornos autoinmunes: artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica, granulomatosis con poliangeítis (o enfermedad de Wegener), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (o síndrome de Churg-Strauss), poliangeítis microscópica, pénfigo vulgar, entre otras indicaciones. De esta forma, rituximab puede prescribirse en dos grupos diferentes de padecimientos: 1) enfermedades neurológicas desmielinizantes (esclerosis múltiple) y 2) trastornos autoinmunes (lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica). Incluso se ha indicado en pacientes con alteraciones hematológicas y dermatológicas, y en sujetos con cáncer.⁹

La inmunosupresión inducida por medicamentos puede ser perjudicial en pacientes con inmunodeficiencias subyacentes no reconocidas (errores innatos de la inmunidad), incluso funcionar como acelerador respecto de las manifestaciones clínicas. En consecuencia, el tratamiento de la autoinmunidad y de las neoplasias malignas con terapias inmunosupresoras, sin el reconocimiento de desórdenes por inmunodeficiencias primarias subyacentes, supone un alto riesgo de complicaciones en estos casos.¹⁰ Entre los efectos secundarios de rituximab se ha informado: neutropenia tardía e hipogammaglobulinemia con predominio de IgM e IgG, lo que resulta en mayor riesgo de infecciones graves. En 2012, Van Vollenhoven y sus colaboradores emprendieron un estudio de la seguridad de rituximab, e informaron un aumento en las tasas de infecciones de vías aéreas altas, nasofaringitis, sinusitis, bronquitis, aparato gastrointestinal o de la vía urinaria, con índice general de infecciones graves de 3.94 por cada 100 pacientes al año (3.26/100 pacientes-año, con seguimiento mayor de 5 años). Y en general, el 22.4% de los pacientes que recibieron rituximab disminuyeron sus concentraciones de IgM y 3.5% reportaron concentraciones bajas de IgG por más de 6 meses, después del primer ciclo de tratamiento.¹¹

Existen reportes de pacientes con hipogammaglobulinemia persistente detectada durante el seguimiento a 7 y 10 años. Tal es el caso de dos pacientes que recibieron rituximab después del trasplante de células madre hematopoyéticas,¹² por lo que no quedó claro si se trata de hipogammaglobulinemia secundaria o algún error innato de la inmunidad que ha

pasado inadvertido, con inicio de las manifestaciones posterior a la terapia con anti-CD20. Solo en 1 paciente se informó la ausencia de una variante patogénica que provoca hipogammaglobulinemia.

Pese a los estudios de eficacia y seguridad en todo el mundo, existe escasa información acerca del efecto de rituximab en las concentraciones de inmunoglobulinas en la población latina, incluido México.

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue: determinar la prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes que reciben rituximab.

MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, emprendido en pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune, que acudieron a la Consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, entre el 1 de enero de 2013 y el 1 de enero de 2018, para recibir tratamiento con rituximab. La dosis, indicación y periodo de tratamiento se estableció según los criterios de cada médico, siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica para cada enfermedad autoinmune.

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune, de acuerdo con los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) y la *ACR/European League against Rheumatism* (EULAR), que recibieron al menos 1 dosis de 1000 mg de rituximab, ya sea como primera dosis o subsecuente, y que tuvieron al menos una concentración sérica basal de IgG, IgM e IgA previa a la administración de la primera dosis de rituximab y dos o más mediciones de inmunoglobulinas posterior a la administración del fármaco, con un intervalo de 6 meses cada una. De los expedientes clínicos de cada paciente se obtuvo la información clínico-demográfica: edad, género, coexistencia enfermedades concomitantes, evolución clínica, y diagnóstico de enfermedades autoinmunes por el que requirieron la aplicación de rituximab; tiempo de evolución de la enfermedad reumatológica hasta la primera administración del fármaco y tratamientos previos. Se determinaron las concentraciones séricas de IgG, IgM e IgA en diferentes tiempos, como parte del seguimiento clínico de rutina indicado por el reumatólogo.

Criterios de exclusión: pacientes con concentraciones séricas de IgG menores de 600 mg/dL previa

a la administración de rituximab; quienes durante la administración del fármaco tuvieron reacción adversa grave y requirieron la suspensión definitiva del medicamento, y los que no contaran con la medición sérica de IgA, IgG e IgM antes de la última administración del tratamiento, y al menos dos determinaciones de inmunoglobulinas posteriores al tratamiento, con un mínimo seis meses de diferencia entre ambas mediciones.

Se definió hipogammaglobulinemia cuando las concentraciones séricas de IgG fueron menores de 600 mg/dL, e hipogammaglobulinemia persistente cuando las concentraciones se mantuvieron por debajo de este valor, luego de 6 meses de recibir rituximab. Este punto de corte se eligió con base en los rangos de diferentes estudios previamente publicados.^{11,13}

Se consideraron los valores de inmunoglobulinas con registros más cercanos y previos a la administración de la primera dosis de rituximab, y los valores de las concentraciones de inmunoglobulinas posteriores a la administración de la última dosis, con al menos 6 meses de intervalo entre ambos.

Después de identificar a los pacientes con hipogammaglobulinemia persistente, se registraron de forma individual las características clínico-demográficas: edad, género, diagnóstico previo, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamiento con los diferentes fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) prescritos de forma concomitante con rituximab, inicio del tratamiento, última dosis aplicada, cantidad de dosis administradas y determinación de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas en diferentes momentos, con la finalidad de evaluar la relación entre los factores de riesgo y la aparición de hipogammaglobulinemia persistente.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva. La prevalencia de la enfermedad se estimó en porcentaje, con un intervalo de confianza del 95% (IC95%). Para evaluar la normalidad de las variables se implementó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Los resultados de las variables con distribución normal se presentaron con promedios y desviación estándar, y las variables con distribución anormal mediante medianas, con rangos intercuantiles (IQ).

Las diferencias entre los pacientes que manifestaron o no hipogammaglobulinemia, además de las variables

cualitativas, se analizaron mediante tablas de contingencia 2 x 2, utilizando la χ^2 o prueba de Fisher, según fuera el caso; mientras que las variables cuantitativas se analizaron con la t de Student o U de Mann-Whitney, de acuerdo con la distribución de los datos para comparar las características basales y de los pacientes con hipogammaglobulinemia persistente.

Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p \leq 0.05$. Todos los datos se procesaron con el programa IBM SPSS Statistics.

RESULTADOS

Se registraron 369 pacientes a quienes se les administró al menos una dosis de rituximab en el periodo de estudio (2013 a 2018). En total, 262 (71%) pacientes se incluyeron en el estudio y el resto se excluyeron (29%) por no cumplir con los criterios previamente descritos, destacando 8 casos con concentraciones de inmunoglobulinas por debajo del punto de corte (IgG < 600 mg/dL) previo a la administración de rituximab. **Figura 1**

Características clínico-demográficas de la población

Del total de pacientes, 216 (82.4%) fueron mujeres y 46 (17.6%) hombres. La media de edad fue de 47.84 ± 12.84 años. El diagnóstico más frecuentemente identificado fue artritis reumatoide (n = 114; 43.3%), seguido de lupus eritematoso sistémico (n = 62; 24%) y dermatomiositis (n = 23; 8.8%). Al agrupar a los pacientes según su diagnóstico se encontraron menos de 10 casos con: enfermedad mixta de tejido conectivo (n = 5; 1.9%), artritis juvenil idiopática (n =

3; 1.14%), pénfigo (n = 2; 0.76%), síndrome de CREST (n = 2; 0.76%), síndrome de Sjögren (n = 1; 0.03%), enfermedad pulmonar intersticial difusa autoinmune (n = 1; 0.03%), espondilitis anquilosante (n = 1; 0.03%), policondritis autoinmune (n = 1; 0.03%) y policondritis recidivante (n = 1; 0.03%). **Cuadro 1**

El 50.8% (n = 133) de los pacientes tuvo alguna enfermedad concomitante, entre las más frecuentes: hipertensión arterial sistémica (20.6%), hipotiroidismo (9.2%) y diabetes tipo 2 (8.01%).

Respecto al tiempo de evolución de cada enfermedad al iniciar el tratamiento con rituximab, se observó que la mediana de años al momento del diagnóstico de la primera administración del fármaco fue de 12.87 años, con un rango de 49 años entre el menor (1 año) y el máximo tiempo de evolución (50 años).

La mediana de infusiones de rituximab administradas fue de 2, pero la distribución global de infusiones administradas fue asimétrica, 97 pacientes (37%) recibieron una sola dosis en los últimos 5 años y 51 (19.4%) más de 5 infusiones. La mayor cantidad de infusiones administradas en un mismo paciente fue de 14.

Durante el periodo de tratamiento con rituximab se observó que en 26 (9.9%) casos se indicó como protocolo de primera elección, es decir, no recibían ningún tratamiento inmunosupresor al momento de aplicar la primera infusión del fármaco. Los 236 (90.1%) pacientes restantes recibían uno o más fármacos inmunomoduladores. Para efectuar el análisis estadístico se distribuyeron estos pacientes en dos grupos independientes, según la cantidad de fármacos asociados prescritos al momento de la administración de la primera infusión de rituximab. En el primer grupo, 121

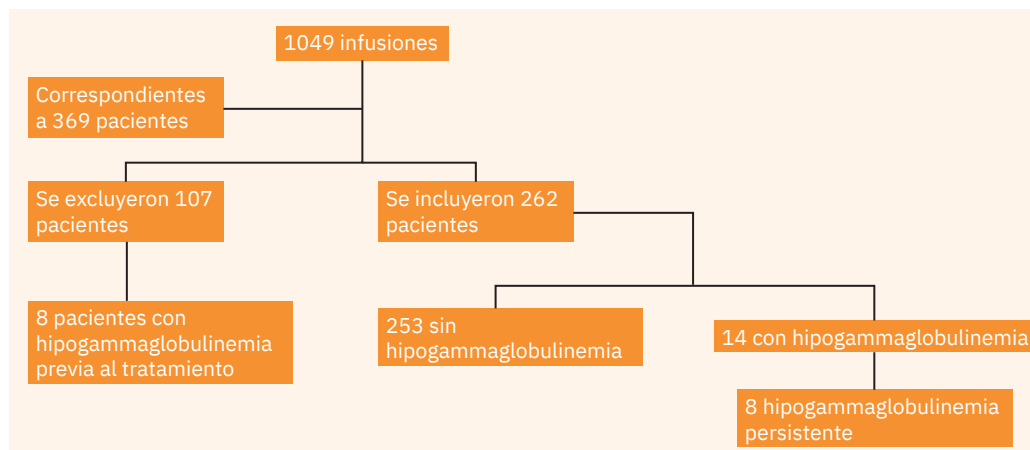


Figura 1. Algoritmo metodológico del estudio.

Cuadro 1. Características clínico-demográficas basales de la población de estudio				
Variables	General n (%)	Pacientes con hipogammaglobulinemia persistente n (%)	Pacientes sin hipogammaglobulinemia n (%)	p³
Población	262 (100%)	8 (3.1%)	254 (96.9%)	
Edad (años ± DS)	47.84 ± 12.84	46.88 ± 14.63	47.85 ± 12.81	0.833
Hombre	46 (17.6%)	2 (0.8%)	44 (16.8%)	0.633
Mujer	216 (82.4%)	6 (2.3%)	210 (80.2%)	
Diagnóstico				0.280
Artritis reumatoide	115 (43.9%)	2 (25%)	113 (44.5%)	0.274
Lupus eritematoso sistémico	62 (24%)	3 (37.5%)	59 (23.2%)	0.620
Dermatomiositis	23 (8.8%)	1 (12.5%)	22 (8.7%)	0.706
Vasculitis	22 (8.4%)	1 (12.5%)	21 (8.3%)	0.671
Esclerosis sistémica progresiva	13 (5%)	-	13 (5.1%)	0.512
RHUPUS	10 (3.8%)	-	10 (3.9%)	0.567
Otras enfermedades autoinmunes ¹	17 (6.5%)	1 (12.5%)	16 (6.3%)	0.090
Tiempo desde el diagnóstico (años ± DS)	12.87 ± 9.56	14.67 ± 7.81	12.86 ± 9.11	0.649
Comorbilidades	133 (50.8%)	5 (62.5%)	128 (50.4%)	0.723
Diabetes mellitus	21 (8.0%)	1 (12.5%)	20 (7.9%)	0.492
Hipertensión arterial	54 (20.6%)	3 (37.5%)	51 (20.1%)	0.368
Dislipidemia	12 (4.6%)	2 (25%)	10 (3.9%)	0.046
Hipotiroidismo	24 (9.2%)	2 (25%)	22 (8.7%)	0.160
Enfermedades cardiovasculares	14 (5.3%)	2 (25%)	12 (4.7%)	0.062
Enfermedad infecciosa	10 (3.8%)	-	10 (3.9%)	1.000
Otras comorbilidades	39 (14.9%)	1 (12.5%)	38 (15%)	1.000
Tratamiento				
Rituximab como tratamiento de primera elección	26 (9.9%)	-	26 (10.2%)	1.000
Posología del tratamiento previo	236 (90.1%)	8 (100%)	228 (89.8%)	1.000
Monoterapia	121 (46.2%)	5 (62.5%)	116 (45.7%)	0.504
Combinación de fármacos	115 (43.9%)	3 (37.5%)	112 (44.1%)	
Corticosteroide	97 (37%)	1 (12.5%)	96 (37.8%)	0.265
Azatioprina	43 (16.4%)	1 (12.5%)	42 (16.5%)	1.000
Leflunomida	48 (18.3%)	2 (25%)	46 (18.1%)	0.641
Metotrexata	72 (27.5%)	3 (37.5%)	69 (27.2%)	0.688
Micofenolato	33 (12.6%)	1 (12.5%)	32 (12.6%)	1.000
Sulfasalazina	30 (11.5%)	0	30 (11.8%)	0.602
Ciclofosfamida	33 (12.6%)	1 (12.5%)	32 (12.6%)	1.000

Cloroquina	33 (12.6%)	2 (25%)	31 (12.2%)	0.266
Dosis de rituximab	2 ± 2.0	3 ± 1.63	2.9 ± 2.2	0.981
Concentración de IgG previa al tratamiento con rituximab ²	1452.15 ± 550.28	1006.5 ± 276.01	1467.45 ± 551.24	0.020
Concentración de IgG al tratamiento con rituximab ²	1276.79 ± 497.11	466.38 ± 118.95	1302.3 ± 482.82	0.000

¹ Otros diagnósticos incluyen: enfermedad mixta de tejido conectivo (n = 5), artritis juvenil idiopática (n = 3) pénfigo (n = 2), síndrome de CREST (n = 2), síndrome de Sjögren (n = 1), enfermedad pulmonar intersticial difusa autoinmune (n = 1), espondilitis anquilosante (n = 1), policondritis autoinmune (n = 1) y policondritis recidivante (n = 1).

² Datos de 241 de 262 pacientes con concentraciones séricas de IgG reportados antes de recibir la primera infusión de rituximab.

³ Significación estadística, con valor de p < 0.05.

(46.2%) pacientes recibieron previamente algún tratamiento inmunosupresor en monoterapia, mientras que el segundo grupo, conformado por 115 pacientes (43.9%), recibieron la combinación de dos o más fármacos inmunosupresores.

El tratamiento con corticosteroide fue el más prescrito en todos los pacientes estudiados (n = 97; 37%); de éstos, 30 lo recibían en monoterapia y 67 con dos o más medicamentos tipo FARME. En contraste, observamos que Sulfasalazina fue el fármaco menos prescrito (n = 30; 11.5%), indicado en monoterapia en 9 casos y los 21 restantes lo recibieron asociado con otro fármaco inmunosupresor. Las características clínico-demográficas de la población se enlistan en el **Cuadro 1**.

Concentraciones de IgG y prevalencia de hipogammaglobulinemia posterior a la administración de rituximab

Al evaluar las concentraciones séricas de inmunoglobulinas se observó que solo 241 (91.9%) pacientes registraban los valores previos a la primera infusión de rituximab; sin embargo, todos contaban con las concentraciones de inmunoglobulinas séricas previas a la

última infusión, y este valor se encontraba por arriba del punto de corte establecido como criterio de inclusión. La media de IgG basal de la población de estudio fue de 1452.15 ± 550.28 mg/dL (límites mínimo y máximo de 657 y 5490 mg/dL, respectivamente) y las concentraciones de IgG posteriores a la administración de rituximab de 1276.79 ± 497.11 mg/dL (valores mínimo y máximo de 320 y 3810 mg/dL, respectivamente). **Figura 2**

Con lo anterior se estableció que después de la administración de rituximab hubo una reducción media de las concentraciones de IgG de 191.14 ± 388.30 mg/dL, con una diferencia estadísticamente significativa (p = 0.0001).

Pacientes que manifestaron hipogammaglobulinemia persistente

En 13 (4.9%) de los 262 pacientes evaluados las concentraciones de IgG disminuyeron por debajo de ≤ 600 mg/dL, en algún momento, posterior a la administración de rituximab, lo suficiente para establecer el diagnóstico de hipogammaglobulinemia. De estos pacientes se identificaron 8 (3.1%) casos con cifras de IgG que se mantuvieron por debajo de 600 mg/dL, en al

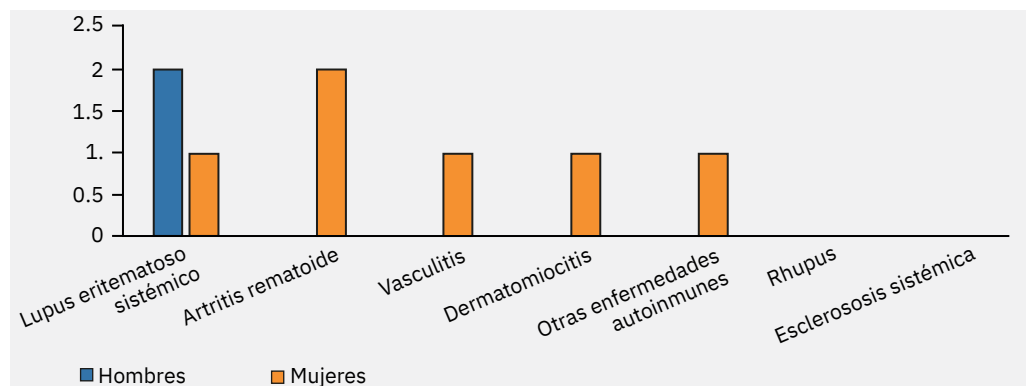


Figura 2. Concentraciones de IgG basal y posteriores al tratamiento con rituximab.

menos dos registros consecutivos, con más de 6 meses de diferencia entre sí. Estos 8 pacientes fueron diagnosticados con hipogammaglobulinemia persistente.

El **Cuadro 2** muestra la comparación de las características clínico-demográficas de los pacientes con y sin ningún grado de hipogammaglobulinemia, con la finalidad de evaluar la relación de estos factores y la evolución a esta alteración inmunológica depleta.

Seis de los 8 pacientes diagnosticados con hipogammaglobulinemia persistente fueron mujeres y 2 hombres (relación hombre-mujer 1:4); el promedio de edad fue de 46.88 ± 14.63 años.

Al evaluar el tiempo de evolución de la enfermedad hasta la administración de la primera dosis de rituximab, se observó que la alteración autoinmune más frecuentemente fue la artritis reumatoide y en el grupo de pacientes con hipogammaglobulinemia persistente, la enfermedad más común fue lupus eritematoso sistémico ($n = 3$; 37.5%); seguida de artritis reumatoide ($n = 2$; 25%), vasculitis, dermatomiositis, y en el grupo de misceláneo se registró 1 paciente de cada diagnóstico, respectivamente ($n = 1$; 12.5%); en este último grupo, el caso identificado tuvo diagnóstico específico de pénfigo ($p = 0.280$)

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de enfermedad autoinmune hasta la primera infusión de rituximab mostró una media general de 12.87 ± 9.56 , y en el grupo de pacientes con hipogammaglobulinemia persistente fue de 14.67 ± 7.81 años ($p = 0.649$).

Luego de evaluar si existía otro tipo de enfermedad concomitante a la autoinmune relacionada con la alteración inmunológica objetivo de nuestro estudio, se encontró que 5 de los 8 pacientes con hipogammaglobulinemia persistente (62.5%) padecían alguna de las enfermedades concomitantes no autoinmunes estudiadas, principalmente hipertensión arterial ($n = 3$), seguida de alguna enfermedad cardiovascular, hipotiroidismo o dislipidemia ($n = 2$ en cada caso) y diabetes tipo 2 ($n = 1$). Considerando el género, la edad y el diagnóstico de base, no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que evolucionaron a hipogammaglobulinemia persistente respecto de los que fueron parte del estudio. Por tanto, no se estableció ninguna relación entre hipogammaglobulinemia persistente y estas variables ($p = 0.280$); sin embargo, al analizar las diferentes enfermedades concomitantes de forma individual, se observó una diferencia estadísticamente significativa

en los pacientes con diagnóstico de dislipidemia comparada con quienes manifestaron o no hipogammaglobulinemia; no obstante, al realizar el estudio estadístico de intensidad de asociación, ésta fue baja ($p = 0.046 / \varphi 0.173$).

Al evaluar las características posológicas de rituximab y los tratamientos previos en pacientes que evolucionaron a hipogammaglobulinemia persistente, se observó que en ninguno de los casos rituximab fue el tratamiento de primera línea (todos recibían algún fármaco modificador de la enfermedad autoinmune). El 62.5% ($n = 5$) de los pacientes recibió monoterapia y el resto la combinación de dos o más fármacos ($n = 3$; 37.5%). La monoterapia o la combinación de fármacos fueron los protocolos más prescritos (monoterapia $n = 2$; tratamiento combinado $n = 1$), seguido de leflunomida (monoterapia $n=1$, asociado $n=1$) y cloroquina (asociado $n=2$), y azatioprina y micofenolato, ambos prescritos en monoterapia, respectivamente ($n = 1$), seguido de la combinación de ciclofosfamida con coritcosteroide ($n = 1$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre quienes tuvieron hipogammaglobulinemia y el resto de la población de estudio ($p = 1.000$).

La media de infusiones para cada paciente fue de 2.98 ± 2.195 . La cantidad de infusiones hasta el momento en que se diagnosticó la hipogammaglobulinemia persistente fue de 2 ciclos, donde dos pacientes la padecieron desde el primer ciclo de tratamiento, 1 paciente en el segundo, 3 en el cuarto y solo 1 después de recibir el quinto ciclo de rituximab. Se registró un paciente sin información de ciclos recibidos.

De acuerdo con estas variables, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que evolucionaron o no a hipogammaglobulinemia persistente. **Cuadro 2**

Las concentraciones de inmunoglobulinas en pacientes con hipogammaglobulinemia persistente mostraron un valor medio basal de 1006.5 ± 208.5 mg/dL, y durante el seguimiento (luego de la administración de rituximab) se registró un valor medio, posterior a la última administración, de 466.37 mg/dL (valores mínimo y máximo de IgG post-tratamiento de 320 y 593 mg/dL, respectivamente).

De forma paralela evaluamos las concentraciones de otras inmunoglobulinas en la población total de estudio y encontramos que 7 (2.70%) casos tuvieron una cuantificación sérica de IgA por debajo de 70 mg/

Cuadro 2. Pacientes con hipogammaglobulinemia persistente relacionada con rituximab

	1	2	3	4	5	6	7	8
Género	Mujer	Mujer	Hombre	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre	Mujer
Edad (años)	46	34	30	68	64	45	32	56
Diagnóstico	Vasculitis	Diabetes tipo 2	Lupus eritematoso sistémico	Lupus eritematoso sistémico	Artritis reumatoide	Pénfigo	Lupus eritematoso sistémico	Artritis reumatoide
Comorbilidades	Hipertensión arterial Diabetes tipo 2	Sin enfermedad concomitante	Sin enfermedad concomitante	Hipotiroidismo	Hipertensión arterial	Hipotiroidismo	Hipertensión arterial Diabetes tipo 2	Sin enfermedad concomitante
Tratamiento	No	No	No	No	No	No	No	No
Rituximab como primera elección	No	No	No	No	No	No	No	No
Posología del Tratamiento previo	Tratamiento combinado Prednisona Ciclofosfamida	Monoterapia	Tratamiento combinado Cloroquina Metotrexato	Monoterapia Leflunomida	Tratamiento combinado Prednisona Metotrexato	Monoterapia Prednisona	monoterapia Metotrexato	Monoterapia Leflunomida
Dosis de rituximab	1	4	2	5	4	4	1	1
Inicio del tratamiento con rituximab	2017	2013	2010	2012	2009	2015	2017	2017
Ultima dosis de rituximab	2017	2017	2014	2017	2015	2017	2017	2017
IgG previa al tratamiento con rituximab (mg/dL)	1400	827	657	901	1010	1030	1440	807
IgG después del tratamiento con rituximab (mg/dL)	320	547	432	368	322	576	593	573
Disminución de IgG (mg/dL)	1060	280	225	533	688	454	847	234

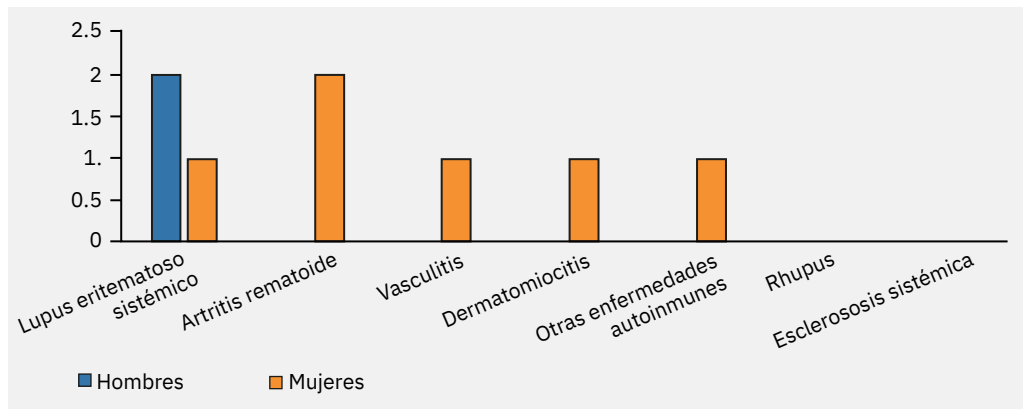


Figura 3. Pacientes con evolución a hipogammaglobulinemia persistente por diagnóstico de base y género.

dL, y 35 (13.3%) casos con IgM por debajo de 40 mg/dL. Por su parte, en 1 de los 8 (12.5%) pacientes que evolucionaron a hipogammaglobulinemia persistente se diagnosticó panhipogammaglobulinemia, en otro se informaron concentraciones de IgA por debajo del punto de corte, y dos más (25%) se asociaron con hipogammaglobulinemia IgM.

DISCUSIÓN

Ante la necesidad de nuevas alternativas terapéuticas dirigidas contra células blanco específicas, así como al auge de tratamientos biológicos inmunosupresores en monoterapia o combinados para diversas enfermedades (crónicas, alérgicas, oncológicas o autoinmunes) y su extensa prescripción alrededor del mundo, se requirió llevar a cabo estudios en varios países (muy pocos en América Latina y puntualmente México) para determinar la seguridad o realizar el seguimiento de casos con énfasis en complicaciones durante el periodo de tratamiento de estos fármacos.^{14,15}

Desde hace algunos años se ha informado la hipogammaglobulinemia como uno de los efectos adversos de rituximab, que se espera sea transitoria (de 6, 9, incluso 12 meses), según la bibliografía consultada, y pueda revertirse al suspender el fármaco.

La información reciente de la prevalencia de hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben rituximab se ha obtenido a partir de estudios retrospectivos, en los que se evaluaron pacientes adultos con diagnóstico de linfoma, o en grupos delimitados con algún tipo de enfermedad autoinmune, particularmente en quienes padecen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o vasculitis asociada con ANCA.^{16,17} La prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente

reportada en los estudios varía del 3.5 al 30.5%.^{11,16-18}

En nuestro estudio consideramos como punto de corte el valor de IgG de 600 mg/dL y encontramos que la prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes que recibieron rituximab por alguna enfermedad reumatológica autoinmune fue menor a la reportada en otros ensayos. Esta diferencia puede deberse a diversos factores epigenéticos: tipo enfermedad, edad de los pacientes, raza, características ambientales o, bien, factores propios del tipo de estudio o población. Es evidente que la enfermedad de base representa el componente con mayor investigación de la asociación con hipogammaglobulinemia, considerando que los pacientes incluidos en este estudio tenían diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune con manifestación sistémica, donde el más frecuente fue artritis reumatoide o lupus revertirse sistémico, mientras que otros estudios han incluido pacientes con linfomas, en quienes existe mayor posibilidad de complicaciones inmunológicas, con disminución de las concentraciones séricas de IgG, comparados con quienes sufren enfermedades no malignas. Casulo y sus colaboradores¹⁹ emprendieron un estudio retrospectivo en 2014, y evaluaron la hipogammaglobulinemia en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin que recibieron rituximab y encontraron que el 38.5% manifestaron hipogammaglobulinemia *de novo*, mientras que el 72% de los pacientes con concentraciones de IgG basales bajas tuvieron exacerbación de la misma, con lo que se estableció el diagnóstico de hipogammaglobulinemia progresiva.¹⁹

Por su parte, Van Vollenhoven y su grupo¹¹ informaron una prevalencia de hipogammaglobulinemia IgG del 3.5% en pacientes con enfermedades au-

toinmunes, lo que refleja una mayor probabilidad de complicaciones inmunológicas por la prescripción de rituximab en sujetos con linfoma *versus* quienes tienen diagnóstico de otro tipo de enfermedades no malignas, autoinmunes específicamente. Otro posible factor asociado con la hipogammaglobulinemia es la edad, pues existe evidencia que la prevalencia de hipogammaglobulinemia asociada con rituximab tiende a ser mayor en la población pediátrica, porque poseen menor cantidad de linfocitos B, o las diferencias significativas en los tratamientos previos que se emplean en la población infantil *versus* adulta.^{19,20} Otro factor que puede explicar la disminución en susceptibilidad de hipogammaglobulinemia en nuestra población de estudio es el carácter epigenético; al evaluar el factor racial, la mayor parte los ensayos incluyen pacientes caucásicos, seguido probablemente de la población afroamericana y en menor porcentaje la hispana, sin considerar además los factores socioeconómicos y demográficos propios del centro médico, ya que nuestro estudio se llevó a cabo en pacientes hispanos, mientras que en los estudios previos el porcentaje de este grupo racial no supera el 15% y no evaluaron de manera sistemática ninguna relación entre ambos factores.^{14,21}

Kaplan y sus colaboradores²² reportaron una incidencia de hipogammaglobulinemia persistente similar a la de este estudio. En su investigación evaluaron a 211 pacientes con linfoma no Hodgkin y, comparado con nuestro centro médico, incluyeron sujetos con hipogammaglobulinemia antes de la terapia con rituximab, por lo que quizá tomaron en cuenta pacientes con algún tipo de trastorno innato de la inmunidad, por ejemplo: inmunodeficiencia común variable. La terapia de reemplazo con gammaglobulina intravenosa se indicó en el 81% de la población afectada y todos los pacientes cursaron con hipogammaglobulinemia sintomática (infección de vías respiratorias superiores e inferiores y un caso de endocarditis bacteriana).²²

En nuestro estudio no identificamos factores asociados con hipogammaglobulinemia persistente, por lo que consideramos que los mecanismos que provocan esta alteración en pacientes con enfermedades autoinmunes parecen ser multifactoriales; incluso algunos autores sugieren que resultan de la actividad, en conjunto, de la enfermedad al inicio del tratamiento o con las primeras dosis, además del proceso inflamatorio relacionado con la enfermedad, el consumo de

corticosteroide u otros inmunomoduladores, entre otros factores; mientras que la hipogammaglobulinemia que aparece de forma tardía puede originarse por la depleción prolongada de las células B, persistencia en el arresto de la diferenciación y apoptosis de la línea celular B, asociada o no con alteraciones en la homeostasis de los linfocitos T, al bloqueo en el cambio de células B naive con linfocitos B de memoria, dificultades en la reconstitución de las células B o, bien, tratarse de pacientes con algún fenotipo de inmunodeficiencia humoral primaria o desregulación inmune latente que se expresó luego de recibir el tratamiento; sin embargo, en la mayor parte de los estudios multivariados no se ha identificado ningún factor de riesgo estadísticamente significativo.^{22,23}

Al estudiar la hipogammaglobulinemia asociada con la administración de rituximab, algunos autores describieron una escala de severidad con base en las concentraciones séricas de IgG: 1) hipogammaglobulinemia leve cuando las concentraciones varían de 500-590 mg/dL, 2) hipogammaglobulinemia moderada con valores de 300-490 mg/dL y 3) hipogammaglobulinemia grave cuando aparecen valores por debajo de 300 mg/dL.^{17,18}

Con base en esta clasificación, 4 de los 8 pacientes identificados en nuestro estudio se diagnosticaron con hipogammaglobulinemia leve y el resto moderada, con concentraciones séricas de 320-432 mg/dL. Ninguno de los pacientes con hipogammaglobulinemia persistente tuvo valores por debajo de 300 mg/d; sin embargo, se observaron dos casos que iniciaron el tratamiento de reemplazo con gammaglobulina intravenosa por antecedente de diarrea crónica sin aislamiento de microorganismos, sin infecciones de vías respiratorias reportadas en el expediente clínico.

El fenotipo de pacientes con hipogammaglobulinemia que reciben rituximab es variable; algunos estudios informan hipogammaglobulinemia transitoria durante el tratamiento, con posterior recuperación, incluso hipogammaglobulinemia persistente después de suspender el fármaco, con diferentes manifestaciones y repercusión clínica. Estos hallazgos sugieren evaluar si los pacientes manifiestan alguna inmunodeficiencia secundaria debido al efecto depletor de linfocitos B o, bien, se trata de pacientes con algún error innato de la inmunidad que pasa inadvertido y se expresó luego de haber recibido el tratamiento, y por tanto requerirá un procedimiento más detallado

de estudio.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran: 1) se trata de un ensayo observacional, retrospectivo, efectuado solo en una institución médica, y únicamente en pacientes adultos diagnosticados con enfermedades reumatológicas autoinmunes, descartando las alteraciones neurológicas, hematológicas y linfoproliferativas. 2) El sesgo de selección es posible, porque no se obtuvo información completa de algunos expedientes, lo que supone una subestimación de la verdadera prevalencia; sin embargo, intentamos minimizar este sesgo al utilizar criterios de inclusión bien definidos. Por la naturaleza observacional y retrospectiva del estudio, solo fue posible establecer la prevalencia de hipogammaglobulinemia y no se llevó a cabo el análisis estadístico que refleje la causalidad.

Aunque no evaluamos si la hipogammaglobulinemia persistente fue resultado de un efecto directo de la terapia con anti-CD20 de forma exclusiva respecto a la capacidad funcional de los linfocitos B para producir las diferentes inmunoglobulinas o, bien, si rituximab representa un factor que estimula la aparición clínica y de laboratorio de algún error innato de la inmunidad inadvertido o no diagnosticado, es importante incluir a estos pacientes en un protocolo de escrutinio inmunológico diagnóstico mayor, con la finalidad de analizar la etiología secundaria o primaria de la hipogammaglobulinemia persistente y establecer el diagnóstico certero, y evaluar si rituximab contribuye con el mecanismo de acción de desenmascarar un defecto inmunológico intrínseco previo y así emitir recomendaciones precisas, acordes con las guías internacionales existentes.^{1,10}

Se requieren estudios prospectivos de seguimiento para conocer con mayor precisión la etiología primaria o secundaria, además de las implicaciones clínicas de la hipogammaglobulinemia en la evolución de la enfermedad y el incremento del riesgo de infecciones oportunistas graves, resultado de esta disminución en la función del sistema inmune, en vista de establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas precisas que permitan identificar a los pacientes que requieran tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina humana y de esta forma disminuir el riesgo de infecciones graves o potencialmente mortales. Hasta el momento no existe un consenso ampliamente aceptado ni guías nacionales o internacionales de la terapia de reem-

plazo con inmunoglobulinas en pacientes que reciben rituximab.

CONCLUSIONES

La prevalencia de hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con diversas enfermedades autoinmunes que reciben rituximab es más baja que la reportada en la bibliografía mundial; sin embargo, su manifestación debe alertar a los médicos para establecer un protocolo de tratamiento y llevar a cabo el seguimiento multidisciplinario. Hasta el momento no se han identificado factores asociados, pronósticos o predictivos, con hipogammaglobulinemia persistente. Se requieren estudios prospectivos adicionales para conocer con mayor precisión las implicaciones de la hipogammaglobulinemia persistente en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Otani I, Lehman H, Jongco A. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149: 1525-60. doi: 10.1016/j.jaci.2022.01.025
- Velásquez-Ortiz MG, O'Farril-Romanillos PM, Berrón-Ruiz L. Conceptos generales de las inmunodeficiencias humorales. *Rev Alerg Mex* 2020; 67 (2): 142-164. doi: 10.29262/ram.v67i2.763
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. The ever-increasing array of novel inborn errors of immunity: an interim update by the IUIS committee. *J Clin Immunol* 2021; 41 (3):666-679. doi: 10.1007/s10875-021-00980-1
- Leandro MJ. Infections related to biologics: agents targeting B cells. *Infect Dis Clin North Am* 2020; 34: 161-178. doi: 10.1016/j.idc.2020.02.013
- Pavlasova G, Mraz M. The regulation and function of CD20: an 'enigma' of B-cell biology and targeted therapy. *Haematologica* 2020; 105: 1494-1506. doi: 10.3324/haematol.2019.243543
- Kridin K, Ahmed AR. Post-rituximab immunoglobulin M (IgM) hypogammaglobulinemia. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102466. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102466
- Tuano SK, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. *Annals Allergy Asthma Immunol* 2021; 127 (6):

- 617-626. doi: 10.1016/j.anai.2021.08.413
8. Ohigashi H. Sustained CD4 and CD8 lymphopenia after rituximab maintenance therapy following bendamustine and rituximab combination therapy for lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56 (11): 3216-8. doi: 10.3109/10428194.2015.1026818
 9. Delate T, Hansen ML, Gutierrez AC, et al. Indications for rituximab use in an integrated health care delivery system. *J Manag Care Spec Pharm* 2020; 26: 832-838. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.7.832
 10. Kaplan B, Bonagura V. Secondary Hypogammaglobulinemia An Increasingly Recognized Complication of Treatment with Immunomodulators and After Solid Organ Trasplantation. *Immunol Allerfy Clin N Am* 2019; 39: 31-47. doi: 10.1016/j.iac.2018.08.005
 11. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham III CO, Keystone EC, et al. Long-term safety of Rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1496-1502 doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956
 12. Luterbacher F, Bernard F, Baleyrier F, Ranza E, et al. Case Report: Persistent hypogammaglobulinemia More Than 10 Years After Rituximab Given Post-HSCT. *Front Immunol* 2021; 12: 773853. doi: 10.3389/fimmu.2021.773853
 13. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol* 2017; 36: 1-8. Doi: 10.1080/08830185.2017.1346092
 14. Khojah AM, Miller ML, Klein-Gitelman MS, et al. Rituximab-associated Hypogammaglobulinemia in pediatric patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019; 17 (1): 61. doi: 10.1186/s12969-019-0365-y
 15. Fernández-Romero DS, Torre MG, Larrauri BJ, Malbran E, et al. Rituximab e hipogammaglobulinemia. *Medicina (Buenos Aires)*; *Medicina (Buenos Aires)*; 75; 5; 10-2015; 319-323.
 16. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with Rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol* 2014; 53 (10): 1818-24. doi: 10.1093/rheumatology/keu194
 17. Boleto G, Avouac J, Wipff J, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia during rituximab maintenance therapy in rheumatoid arthritis: a 12-year longitudinal multi-center study. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48 (2): 149-154. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.010
 18. Marco H, Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. The effect of Rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 25 (15): 178. doi: 10.1186/1471-2474-15-178
 19. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving Rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13 (2): 106-111. doi: 10.1016/j.clml.2012.11.011
 20. Cortazar FB, Pendergraft WF, Wenger J, Owens CT, et al. Effect of Continuous B Cell Depletion With Rituximab on Pathogenic Autoantibodies and Total IgG Levels in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (5): 1045-1053. doi: 10.1002/art.40032
 21. Olfat M, Silverman ED, Levy DM. Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015; 24 (9): 966-72. doi: 10.1177/0961203315578764
 22. Kaplan B, Kopyltsova Y, Khokhar A, Lam F, et al. Rituximab and immune deficiency: case series and review of the literature. *J. Allergy Clin. Immunol* 2014; 2 (5): 594-600. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.003
 23. Sacco KA, Abraham RS. Consequences of B-cell-depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. *Immunother* 2018; 10 (8): 713-728. doi: 10.2217/imt-2017-0178

Introducción temprana de alimentos potencialmente alergénicos en pacientes pediátricos menores de seis meses de edad

Early introduction of potentially allergenic foods in pediatric patients under six months of age.

Enrique Romero-Velarde,^{1,2} Érika Caro-Sabido,² Verónica Alejandra Flores-Limón²

¹ División de Pediatría, Unidad de Soporte Metabólico y Nutriciona, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Jalisco, México.

² Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Instituto de Nutrición Humana, Jalisco, México.

Recibido: 08-06-2022

Aceptado: 14-12-2023

Publicado: 19/04/2023

DOI: 10.29262/ram.v69i4.1132

Correspondencia

Enrique Romero Velarde
enrique.romerovelarde@gmail.com

ORCID

Enrique Romero Velarde

0000-0001-8716-7476

Érika Caro Sabido

0000-0002-4835-6618

Verónica Alejandra Flores Limón

0000-0003-1290-9871

Resumen

Objetivo: Revisar la evidencia disponible acerca de la introducción temprana de alimentos alergénicos y la posible protección en la aparición de alergia alimentaria en etapas posteriores.

Métodos: Se realizó una revisión exploratoria de ensayos clínicos aleatorizados, cuya población de estudio incluyera lactantes menores de 6 meses al momento del reclutamiento con o sin diagnóstico de alergia alimentaria. Se incluyeron como alimentos potencialmente alergénicos el huevo, cacahuete y trigo. Se consultaron las bases de datos: Medline, EBSCO, OVID, *Science Direct* y JSTOR (*Journal Storage*), Scielo, LILACS, Redalyc e Imbiomed del mes de agosto a diciembre de 2021.

Resultados: Se identificaron 429 artículos, se excluyeron 412 y el análisis final incluyó 9 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Seis ensayos corresponden a alergia al huevo, dos al cacahuete y uno a trigo. La edad de introducción difiere en todos los ensayos. La exposición más temprana fue a los 3.5 y la más tardía a los 5.5 meses. La reducción del riesgo de alergia alimentaria se presentó en niños con riesgo de alergia. Las reacciones adversas fueron comunes, particularmente con la introducción de huevo.

Conclusiones: No existe evidencia que la introducción temprana (< 6 meses de edad) de alimentos alergénicos reduzca el riesgo de alergia alimentaria en lactantes sin factores de riesgo.

Palabras clave: Alergia alimentaria; alimentación complementaria; lactantes

Abstract

Objective: To review the available evidence on the early introduction of allergenic foods and the possible protection in the development of food allergy in later stages.

Methods: An exploratory review of randomized clinical trials whose study population included infants less than 6 months of age at enrollment with or without a diagnosis of food allergy was conducted. For the purposes of this review, eggs, peanuts, and wheat were included as potentially allergenic foods. The following databases were consulted: Medline, EBSCO, OVID, Science Direct and JSTOR (*Journal Storage*), Scielo, LILACS, Redalyc and Imbiomed from August to December 2021.

Results: 429 articles were identified, 412 were excluded, and the final analysis included 9 studies that met the inclusion criteria. Six trials correspond to allergy to eggs, two to peanuts and one to wheat. The age of introduction differs in all trials. The earliest exposure was at 3.5 months and the latest at 5.5 months. The reduction in the risk of developing food allergy occurred in children at risk of allergy. Adverse reactions were common, particularly with the introduction of egg.

Conclusions: We found no evidence that early introduction (< 6 months of age) of allergenic foods reduces the risk of developing food allergy in infants without risk factors.

Key words: Food Allergy; Complementary feeding; Infants



INTRODUCCIÓN

La alergia alimentaria es la reacción adversa a los alimentos, reproducible, mediada por mecanismos inmunológicos.¹ Es un padecimiento común en niños y diferentes reportes señalan que la prevalencia se ha incrementado en los últimos años, del 7 al 8% de los niños en Estados Unidos y Canadá.² Puede aparecer desde los primeros meses de vida y los alimentos implicados con mayor frecuencia son la leche de vaca, el huevo y el trigo.

Las manifestaciones clínicas varían, desde síntomas leves e inespecíficos, similares a trastornos funcionales digestivos, hasta manifestaciones sistémicas con reacciones graves que ponen en peligro la vida de los pacientes.¹

La prevención de reacciones adversas es el mejor método para el control de la enfermedad y se han propuesto diferentes estrategias, relacionadas principalmente con la promoción de la lactancia materna, el retraso en la introducción de alimentos potencialmente alergénicos y la identificación oportuna de factores de riesgo que propician la enfermedad en niños susceptibles.¹⁻³ Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que algunas recomendaciones (dietas de exclusión durante el embarazo y la lactancia, retraso en la introducción de alimentos sólidos y el tipo de alimentos que se ofrecen al lactante) no han frenado el incremento de casos de alergia alimentaria. Aunque el retraso en la introducción de alimentos complementarios previene la aparición de reacciones alérgicas, no existe evidencia que sugiera que previene las alergias y podría únicamente retardar su aparición,³ por lo que se ha propuesto una conducta opuesta a la que tradicionalmente se utilizaba respecto al momento de introducción de alimentos considerados alergénicos. Diferentes estudios han planteado que existe una “ventana” entre los 4 y 6 meses de edad, en que la introducción gradual de estos alimentos no sería un riesgo de alergia alimentaria, sino que funcionaría como factor protector en la aparición de estos padecimientos.¹⁰⁻¹³ Así, los criterios de algunos organismos internacionales recomiendan la introducción temprana (entre los 4 y 6 meses) de alimentos, principalmente el huevo y cacahuete, y sugieren que su introducción tardía se asocia con alergia en etapas posteriores de la vida.¹

Con base en lo expuesto, el objetivo de este estudio fue: revisar la evidencia disponible relacionada con la introducción temprana de alimentos alergéni-

cos y la posible protección en la aparición de alergia alimentaria en etapas posteriores.

METODOLOGÍA

Entre agosto y diciembre de 2021 se consultaron las bases de datos de Medline, EBSCO, OVID, Science Direct, JSTOR (Journal Storage), Scielo, LILACS, Redalyc e Imbiomed. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, cuya población de estudio comprendiera lactantes menores de 6 meses de edad al momento del reclutamiento, con o sin diagnóstico de alergia alimentaria. Para efecto de la revisión, solo se incluyeron alimentos potencialmente alergénicos: huevo, cacahuete y trigo, por considerarse de mayor consumo en la población mexicana, comparados con otros como: soya, ajonjolí, mariscos, pescado u otro tipo de oleaginosas. La definición de “introducción temprana de alimentos” se consideró a la que apareció entre los 4 y 6 meses de edad. Los *criterios de inclusión* fueron: ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con introducción temprana de alimentos potencialmente alergénicos (huevo, cacahuete y trigo), que tuvieran un grupo control y que la variable de desenlace el desarrollo de alergia alimentaria de alergia alimentaria (diagnosticado mediante pruebas de IgE en sangre, de punción cutánea o prueba de reto). Después de establecer el objetivo principal y los criterios de inclusión se elaboró una lista de palabras clave y sus distintas combinaciones que informaron la mayor cantidad de resultados (**Cuadro 1**). *Criterios de exclusión*: estudios con metodología distinta a los ensayos clínicos aleatorizados y los que informaran que la edad de exposición a los alimentos potencialmente alergénicos fuera mayor de 6 meses de edad.

Para el análisis de la información se elaboró una matriz de sistematización de cada alimento por separado con los artículos previamente seleccionados, además de realizar un algoritmo para presentar el resultado final de los artículos seleccionados. Con base en estos criterios, se incluyeron un total de 9 ensayos clínicos aleatorizados para la revisión. **Figura 1**

RESULTADOS

Huevo

La proteína del huevo es uno de los alérgenos alimentarios de consumo más frecuente en la población pediátrica. Algunos reportes señalan que la prevalencia

Cuadro 1. Palabras clave, combinación de palabras y artículos identificados			
Alimento	Palabras Clave	Combinaciones	Resultados
Huevo	Egg, allergy, early introduction, infant, child	Egg allergy (+ filtros)*	210
		Egg allergy early introduction (sin filtros)	123
		Egg allergy early introduction (+ filtros)*	33
		Egg allergy early introduction (+ filtros)*	10
		Resultados potencialmente útiles	
		Artículos incluidos	6
Cacahuete	Peanut, allergy, early introduction, infant, child	Peanut allergy early introduction (sin filtros)	180
		Peanut allergy (+filtros)*	96
		Peanut allergy early introduction (+ filtros)*	7
		Peanut allergy early introduction (+ filtros)*	4
		Resultados potencialmente útiles	
		Artículos incluidos	2
Trigo	Wheat, allergy, early introduction, infant, child	Wheat allergy (+ filtros)*	39
		Wheat allergy early introduction	23
		Wheat allergy early introduction (+ filtros)	3
		Resultados potencialmente útiles	3
		Artículos incluidos	1

* En todas las búsquedas se aplicaron los filtros de RCT y age (child 0-18 years).

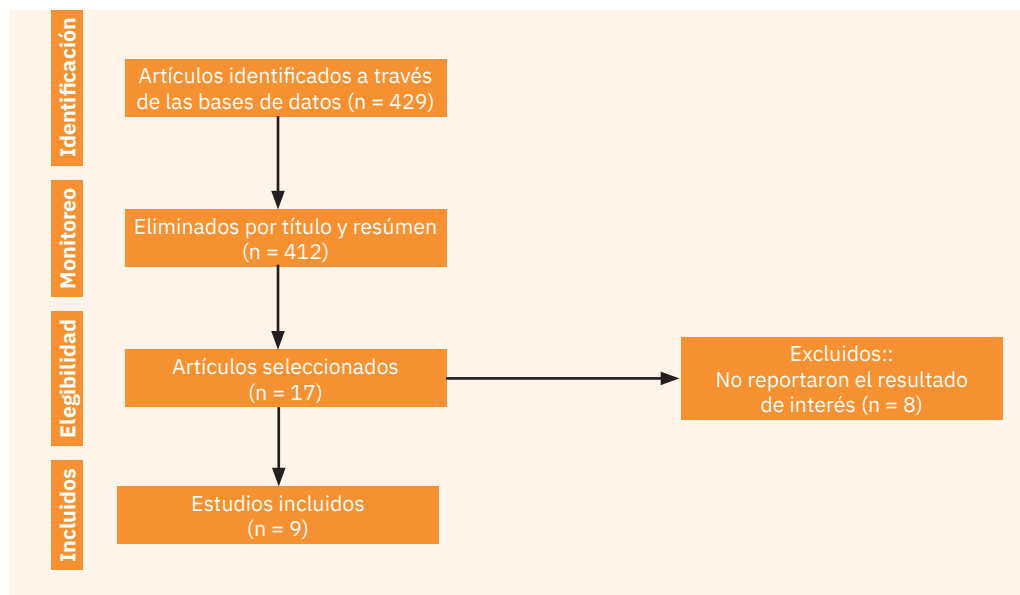


Figura 1. Algoritmo de estudios incluidos

mundial de alergia al huevo es del 0.5 y 9%, en Australia y Reino Unido, respectivamente. Esta diferencia depende del contexto geográfico, edad y frecuencia de exposición a los alimentos, además de los criterios diagnósticos.³⁻⁶ De forma similar, en México algunos estudios estiman que la prevalencia de alergia a la proteína del huevo varía de 0.4 a 25%; sin embargo, no se han realizado estudios representativos de la población, por lo que se desconoce la prevalencia real.⁷⁻⁹

Las recomendaciones para iniciar la introducción de proteína del huevo se ha modificado en los últimos años. Existe evidencia que señala que la introducción temprana de huevo en la alimentación de los lactantes (entre 4 y 6 meses de edad) puede tener mayor beneficio que la introducción tardía como estrategia de prevención primaria de alergia alimentaria. Sin embargo, la posibilidad de reacciones alérgicas de la introducción temprana aún se discute.¹

En la revisión de datos se identificaron seis ensayos clínicos controlados que exploran si la introducción temprana y gradual de la proteína de huevo previene la alergia alimentaria al cumplir el primer año de edad.^{6,10-14} Todas las intervenciones incluyeron un grupo control. En la mayor parte de los estudios, el arroz se eligió como placebo, porque el cereal de arroz es uno de los primeros alimentos que se introducen en la alimentación complementaria y las reacciones alérgicas mediadas por IgE son poco comunes. Por el contrario, las características de introducción de huevo fueron distintas. El común denominador fue la introducción de huevo en polvo; sin embargo, el tipo de cocción y la cantidad fueron distintas en todas las intervenciones. **Cuadro 2**

La edad promedio de introducción de la proteína del huevo en los ensayos clínicos fue de 4.7 meses, excepto en el estudio *HEAP*,¹⁰ llevado a cabo en Japón, que informó una edad promedio de 3.5 meses. Es importante definir la edad de introducción, pues las características fisiológicas e inmunológicas de los lactantes difieren considerablemente si se considera el límite inferior (4 meses) y superior (6 meses), debido a que este último periodo coincide con el recomendado por la mayor parte de las guías internacionales respecto al inicio de la alimentación complementaria.^{15,16}

Una de las principales diferencias en los ensayos clínicos aleatorizados es el tipo de población incluida: algunos seleccionaron lactantes con riesgo de alergia alimentaria asociado con el antecedente familiar de atopia o coexistencia de eczema o dermatitis atópica; mientras que otros no manifestaron esta alteración.

Por tanto, los resultados de la intervención fueron diferentes entre estos dos grupos de lactantes: con o sin riesgo de alergia alimentaria. En este sentido, la introducción temprana de huevo en la dieta de los lactantes con riesgo se asoció, en general, con tendencia a la disminución del riesgo de sensibilización al huevo a los 12 meses de edad (**Cuadro 2**). Sin embargo, un aspecto fundamental a considerar en estos ensayos es el riesgo elevado de efectos adversos durante la exposición temprana al huevo. Todos los estudios reportaron casos con efectos adversos, algunos leves y otros graves, incluso ciertos ensayos informaron anafilaxia. El protocolo *STAR*¹² se suspendió, debido al elevado porcentaje de efectos adversos entre los participantes. El porcentaje de efectos adversos reportado en los estudios analizados varió de 8 a 30%.^{6,10-14}

La introducción temprana de huevo en la dieta de los lactantes no considerados con riesgo, no parece ser efectiva para prevenir la alergia al huevo; no obstante, solo se han efectuado dos estudios en este tipo de población.^{6,10}

Es importante recalcar que existen factores externos al individuo considerados protectores o de riesgo asociados con la enfermedad alérgica. El **Cuadro 3** expone la frecuencia de estas variables en los ensayos clínicos aleatorizados. La frecuencia de cesáreas fue superior en los grupos de intervención (31.2%) *versus* control (24.6%), sin diferencias estadísticamente significativas, excepto lo reportado en el estudio *HEAP*,¹⁰ que informa una diferencia significativa (43.5 vs 23.3%; $p = 0.03$), con cifras superiores en el grupo de intervención.

Respecto a la lactancia materna, la mayoría de los participantes la recibió en algún momento de su vida; el porcentaje de lactantes alimentados con leche humana al momento del reclutamiento fue de 77.4 vs 77.9% en el grupo de casos *versus* control, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas.

Cacahuete

El cacahuete se encuentra dentro de los primeros seis alimentos con potencial alergénico.¹⁷ La prevalencia de alergia al cacahuete a nivel mundial varía del 1.4-3%¹⁸⁻²¹ y es la causa más frecuente de anafilaxia y mortalidad secundaria por alergia alimentaria. En México, algunos estudios estiman que la prevalencia en la población pediátrica varía del 0.4 al 1.8%; incluso existen reportes que informan 5.9% cuando ésta se obtiene por auto-reporte de los padres de familia en niños de edad escolar, lo que indica que esta alergia alimentaria es más prevalente que en otros países.^{17,22,23}

Comparados con otros reportes de alergia alimentaria, son pocos los ensayos clínicos aleatorizados que informan la introducción temprana (4-6 meses de edad) de cacahuete y su función protectora en la alergia. En este rubro se seleccionaron dos ensayos clínicos que cumplieron con los criterios: *The Learning Early about Peanut Allergy (LEAP)*, y el ensayo *Enquiring About Tolerance (EAT)*, ambos publicados en 2016.

*The Learning Early about Peanut Allergy (LEAP)*²⁴

El objetivo del estudio fue determinar si la introducción temprana de cacahuete es estrategia efectiva de prevención primaria y secundaria. El estudio se realizó en una sola sede en el Reino Unido.

Cuadro 2. Variables de intervención y resultados				Resultados y conclusiones
Ensayo	Edad de introducción del huevo*	Tipo de población	Intervención	
STAR, 2013 ¹² (Australia)	4 meses	Lactantes de término con síntomas de eczema moderado a grave	Intervención: 1 cucharada diaria (0.9 g) de huevo entero en polvo, crudo pasteurizado (n = 49). Control: 1 cucharada diaria de harina de arroz en polvo (n = 37).	En el grupo de intervención, 31% de los participantes tuvo reacción alérgica al huevo en polvo, la mayoría (10/15) en la primera exposición, incluido un caso de anafilaxia. A los 12 meses, una proporción menor de lactantes del grupo de intervención (33%) se diagnosticaron con alergia al huevo medida por IgE, comparados con el grupo control (51%; p = 0.11). Del mismo modo, una proporción menor tuvo prueba cutánea positiva, aunque tampoco fue significativa (45 vs 63%; p = 0.12). Del grupo total, 33% tuvo reacción alérgica durante la prueba de reto oral a los 12 meses. La introducción temprana de huevo en el grupo de intervención se asoció con elevadas concentraciones de IgG4 durante el estudio (p < 0.001). Existe menor incidencia de alergia al huevo en el grupo de intervención, con inducción de tolerancia inmunológica en lactantes con eczema moderado a grave.
HEAP, 2016 ¹⁰ (Alemania)	4-6 meses	Lactantes con edad gestacional mayor de 34 semanas y peso al nacimiento mayor de 2.5 kg. No se incluyeron lactantes con anticuerpos IgE específicos vs huevo.	Intervención: huevo blanco en polvo (2.5 g), pasteurizado (1½ cda. 3 veces por semana) (n = 142). Control: Polvo de arroz (n = 156).	A los 12 meses de edad 5.6% de los lactantes del grupo de intervención y 2.6% del grupo control tuvieron sensibilidad al huevo (p = 0.24); mientras que 2.1 y 0.6%, respectivamente, se diagnosticaron alérgicos al huevo (p = 0.35). Se reportaron síntomas de alergia relacionada con la ingestión del polvo en 7.1% del grupo de intervención y 0.5% del grupo control (p = 0.001). La exposición temprana al huevo de gallina pasteurizado no fue segura ni efectiva en la prevención de alergia al huevo.
BEAT, 2016 ¹³ (Australia)	4 meses	Se incluyeron madres de recién nacidos de término, con al menos un familiar de primer grado con antecedente de enfermedad atópica. Se citaron a los 4 meses y se excluyeron por prueba cutánea positiva al huevo.	Intervención: huevo entero en polvo, pasteurizado (0.35 g proteína de huevo) (n = 165)** Control: arroz en polvo (n = 154).	La proporción de lactantes sensibilizados al huevo (prueba cutánea positiva) a los 12 meses de edad fue menor en el grupo de intervención versus placebo (10.7 vs 20.5%; p = 0.03). Los lactantes del grupo de intervención tuvieron mayores valores de IgG4 y de la relación IgG4/IgE específica a huevo, ovoalbúmina y ovomucoide al compararlo con el grupo control (p < 0.001). No se reportaron efectos adversos graves durante el estudio. La “probable” alergia al huevo a los 12 meses no fue diferente entre los grupos (p = 0.20). La introducción de huevo entre los 4 y 6 meses de edad en lactantes con riesgo se asoció con reducción en la sensibilización al huevo e inducción de respuesta IgG4 significativa a los 12 meses.
PETT, 2016 ¹¹ (Japón)	6 meses	Pacientes de 4-5 meses de edad, con dermatitis atópica, antecedente de embarazo de término, que no hubieran consumido huevo de gallina.	Intervención: polvo de calabaza y huevo cocido en polvo (n = 60).*** Control: polvo de calabaza (n = 61).	El riesgo de alergia al huevo (prueba de reto oral a los 12 meses) fue menor en el grupo de intervención que en el grupo control (8 vs 38%; p = 0.0001). La concentración de IgE específica vs ovomucoide fue menor en el grupo de intervención; mientras que las concentraciones de IgG1, IgG4 e IgA fueron mayores en el grupo de intervención. No hubo diferencias en los efectos adversos y en ningún caso fueron graves. La introducción progresiva de huevo reduce la prevalencia de alergia en lactantes con riesgo.

STEP, 2017¹² (Australia) 4-6.5 meses Lactantes menores de 6.5 meses, con madres con atopia. Sin antecedente de enfermedad alérgica ni alteraciones sistémicas. Sin consumo previo de huevo ni que iniciaran el consumo de alimentos complementarios antes de los 4 meses. Intervención: polvo de zanahoria, piña y arroz, y 0.9 g de polvo de huevo entero crudo pasteurizado (n = 407). Control: polvo de zanahoria, piña y arroz (n = 413). No hubo diferencias entre los grupos respecto al porcentaje de lactantes con alergia al huevo mediada por IgE (intervención 7.0%, control 10.3%; p = 0.20). No se encontraron diferencias en el porcentaje de lactantes con sensibilidad al huevo (prueba cutánea positiva) a los 12 meses de edad (intervención 10.8%, control 15.1%; p = 0.15). Tres lactantes (dos en el grupo de intervención) tuvieron anafilaxia durante la prueba de reto oral con huevo crudo a los 12 meses; ninguno al inicio de la intervención (4-6.5 meses). Una mayor proporción de participantes del grupo de intervención dejó de consumir el polvo, debido a una reacción alérgica confirmada (6.1 vs 1.5% en el grupo control; p = 0.0004). Las concentraciones de IgE específica para el huevo fueron más altas en el grupo de intervención a los 12 meses (p = 0.03). No existe evidencia que el consumo regular de huevo, entre los 4 y 6.5 meses de edad, altere el riesgo de alergia al huevo a los 12 meses de edad en lactantes con riesgo de enfermedad alérgica.

EAT, 2016 y 2019¹⁴ (Reino Unido) 3 meses (3.5 meses) Lactantes sanos de 3 meses de edad, alimentados solo con lactancia materna. Intervención:⁸ introducción al azar de seis alimentos potencialmente alergénicos: leche de vaca (yogurt), cacahuete, huevo cocido, ajonjolí, pescado y trigo (n = 567). Control: introducción estándar de alimentos a partir de los 6 meses de edad (n = 595). La alergia al huevo (prueba de reto oral) entre los 12 y 36 meses fue menor en el grupo de introducción temprana que en el grupo control, pero la diferencia no fue significativa (3.7 vs 5.4%; p = 0.17). Cualquier tipo de alergia se asoció con eczema al ingreso al estudio, tener hermanos y no ser de raza blanca. Se obtuvieron resultados similares con las pruebas cutáneas, con menor cantidad de reacciones positivas en el grupo de intervención, pero sin diferencia significativa. La prevalencia de alergia y pruebas cutáneas positivas al huevo disminuyó conforme incrementó el consumo. No se comprobó la eficacia de la introducción temprana de alimentos en la prevalencia de alergia. El análisis secundario de los datos demostró que la introducción temprana de huevo fue eficaz para prevenir la alergia en lactantes con sensibilidad al huevo o eczema al ingreso al estudio (p = 0.01).

*Promedio de edad al inicio de la intervención; **conversión a gramos por criterios de uniformidad; ***0.05 g de 6 a 9 meses y 0.25 g de 9 a 12 meses,* la leche de vaca fue el primer alimento en todos los casos

Cuadro 3. Antecedentes de cesárea, lactancia y alergia maternas en estudios relacionados con introducción temprana de huevo durante la alimentación complementaria

Estudio***	Cesáreas (%)		Lactancia materna (%)		Alergia materna (%)	
	Intervención	Control	Intervención	Control	Intervención	Control
STAR, 2013 (4)	35	30	82	84	76	68
HEAP, 2016 (10)*	43.5	23.2	64.4	69.6	78.3	67.6
PETTIT, 2016 (1.1)	14	11	95	93	62	60
STEP, 2017 (12)	35.9	36	67.5	65	47.1	57
EAT, 2019 (14)	27.6	22.7	NA**	NA**	21.8	16.9
Promedio	31.2	24.6	77.4	77.9	57	53.9

*p = 0.03; **no aplica: alguno de los criterios de inclusión fue solo lactancia materna, ***se excluyó el estudio BEAT,¹³ porque no incluyó ninguna de estas variables.

Se incluyeron 640 lactantes de entre 4 y 11 meses, con antecedente de eccema grave, alergia al huevo, o ambos. Los pacientes se dividieron en dos cohortes, con base en los resultados de la prueba cutánea para alergia al cacahuete (positiva o negativa), y posteriormente en dos subgrupos cada uno: con o sin consumo de cacahuete. Se realizó una prueba de reto oral antes de la intervención en los pacientes asignados al consumo de cacahuete, y en quienes no tuvieron reacción se indicó el consumo de 6 g de proteína de cacahuete a la semana hasta cumplir los 60 meses de edad. Los pacientes asignados al grupo control evitaron el consumo de cacahuete hasta los 60 meses de edad. Se realizó la evaluación clínica al momento del reclutamiento y a los 12, 30 y 60 meses. El resultado primario fue la proporción de niños con alergia al cacahuete a los 60 meses, estimado en 617 participantes mediante la prueba de reto oral.

La edad promedio al ingreso al estudio fue de 7.8 ± 1.7 meses. De los pacientes con prueba cutánea negativa al momento de ingreso al estudio, 530 se evaluaron para alergia al cacahuete a los 60 meses de edad, con una diferencia significativa en quienes recibieron o no cacahuete (1.9 vs 13.7% ; $p < 0.001$). El grupo con prueba cutánea positiva al momento del ingreso al estudio ($n = 98$) tuvo un comportamiento similar, con mayor prevalencia de alergia en quienes evitaron el consumo de cacahuete (35.3 vs 10.6% ; $p = 0.004$).

Se registraron más efectos adversos en el grupo de consumo de cacahuete ($p = 0.02$), y mayor frecuencia de infecciones de la vía respiratoria superior, infecciones virales de la piel, gastroenteritis, conjuntivitis y urticaria. Los eventos fueron de intensidad leve a moderada, sin diferencia entre los grupos.

Es importante considerar el reporte de respuestas sistémicas de los participantes. Al inicio del estudio, 7 pacientes tuvieron respuesta positiva al reto alimentario, con síntomas predominantemente cutáneos. Seis recibieron antihistamínico y uno glucocorticoide por vía oral. De los 57 (9 asignados al consumo y 48 a su exclusión) participantes que tuvieron respuesta positiva al reto alimentario oral a los 60 meses, 14 tuvieron manifestaciones respiratorias o cardiovasculares y 9 recibieron epinefrina intramuscular, debido a la gravedad de la reacción alérgica, lo que representa el 10.5% de la población de estudio. El ensayo concluye que los lactantes con alto riesgo de enfermedad atópica, el consumo sostenido de cacahuete, que inicia en los primeros once meses de vida, genera una pro-

porción significativamente menor de niños con alergia al cacahuete a los 60 meses, comparado con la exclusión de este alimento en la dieta.

Enquiring About Tolerance (EAT)²⁵

Este estudio también se llevó a cabo en el Reino Unido e incluyó a 1303 lactantes de 3 meses de edad, que recibieron solo lactancia materna, independientemente de su estatus de atopia y el antecedente familiar de alergia. Los pacientes se asignaron al azar al protocolo de introducción temprana ($n = 567$) o estándar ($n = 595$) de seis alimentos potencialmente alergénicos (cacahuete, huevo, leche de vaca, ajonjolí, pescado blanco y trigo). El grupo de introducción estándar recibió solo lactancia materna durante 6 meses y posteriormente se introdujeron los alimentos complementarios, incluidos los potencialmente alergénicos. El resultado primario fue la evolución a alergia alimentaria para uno o más de los seis alimentos a los primer y tercer años de edad, mediante la prueba de reto oral a los alimentos.

La frecuencia de alergia al cacahuete fue de 1.2% en el grupo de introducción temprana y de 2.5% en el estándar, lo que representa 51% menos riesgo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.11$). Este ensayo no mostró la eficacia de la introducción temprana de alimentos alergénicos *versus* estándar; la frecuencia de alergia alimentaria en general no fue diferente entre los grupos de introducción temprana y estándar de alimentos potencialmente alergénicos (5.6 vs 7.1% ; $p = 0.32$).

Se observó un patrón similar en los resultados de la prueba de punción cutánea; la proporción de resultados positivos fue menor en el grupo de intervención temprana, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa a los 12 ($p = 0.07$) y 36 meses de edad ($p = 0.47$).

Trigo

El trigo es uno de los granos más consumidos en todo el mundo y también figura dentro de los alimentos potencialmente alergénicos. La alergia al trigo ha cobrado especial relevancia, porque a diferencia de otras enfermedades alérgicas, puede expresar dos espectros patológicos específicos: 1) sensibilidad al gluten sin enfermedad celiaca y 2) enfermedad celiaca. La importancia de la prevención y diagnóstico adecuados radica en que la disminución o eliminación del gluten de la dieta forma parte primordial del tratamiento.^{26,27}

La prevalencia de trastornos relacionados con el gluten en la población general se estima en 3 al 5%; sin embargo, estas cifras suelen basarse en auto-reportes de la manifestación de síntomas. Se estima que la prevalencia de alergia al trigo, diagnosticado mediante la prueba de reto alimentario, es del 0.3%.^{28,29} En México se han publicado estudios en pacientes pediátricos, realizados en poblaciones específicas, que reportan del 20 al 30% de reacciones alérgicas quizá relacionadas con el consumo de cereales, que pueden incluir la exposición al gluten^{7,30}

Aunque se trata de una de las alergias con más reportes en la bibliografía, la evidencia de la introducción temprana como factor protector es escasa. Identificamos 3 ensayos clínicos aleatorizados, pero se descartaron dos. El primero porque no cumplió con el criterio de exposición temprana, en este caso al trigo;³¹ y en el segundo (*PreventADALL*), aunque incluye un grupo de lactantes expuestos de manera temprana a alimentos potencialmente alergénicos, la variable de desenlace fue la prevención de dermatitis atópica y no propiamente la alergia alimentaria^{25,31,32}

Se incluyen los resultados de “*Enquiring About Tolerance (EAT)*”, previamente reportado en el apartado de huevo y cacahuate.

Enquiring About Tolerance (EAT)²⁵

Se incluyeron 1303 lactantes de 3 meses de edad, alimentados solo con leche materna. Se asignaron al azar a la introducción temprana o estándar de seis alimentos potencialmente alergénicos (cacahuate, huevo, leche de vaca, ajonjolí, pescado blanco y trigo; grupo de introducción).

Se comentó anteriormente que este ensayo no mostró la eficacia de la introducción temprana de alimentos alergénicos *versus* introducción estándar. La prevalencia de alergia al trigo fue muy baja entre los participantes, tanto en la introducción temprana como estándar (0 vs 0.2%; $p = 0.49$).

Sin embargo, la prevalencia de resultado positivo en la prueba cutánea fue significativamente menor a los 12 (3.2 vs 1.3%; $p = 0.03$) y 36 meses de edad (3.2 vs 1.4%; $p = 0.04$) en el grupo de introducción temprana.

DISCUSIÓN

Una proporción pequeña de alimentos es responsable de la mayor parte de las reacciones alérgicas

a alimentos en pacientes pediátricos: leche de vaca, huevo, cacahuate, nuez, soya y trigo; donde el momento de la exposición a estos alérgenos representa uno de los factores fundamentales de la alergia alimentaria. Históricamente, las recomendaciones se enfocaban en retrasar, incluso evitar la introducción de estos alérgenos en la dieta de un lactante.³ Sin embargo, eliminar de forma estricta el consumo de este grupo de alimentos no ha mostrado resultados satisfactorios respecto a la prevención de la alergia alimentaria y puede asociarse con el consumo insuficiente de nutrientes clave.³³⁻³⁷ Hace poco se informó que, por el contrario, la introducción temprana (antes de los 6 meses de edad) puede prevenir la alergia alimentaria hacia el final del primer año de vida y llevar a una mejor tolerancia de estos alimentos.³ No obstante, hasta la fecha son pocos los estudios que avalen o no esta postura y difieren entre sí respecto a las condiciones en que fueron realizados, por lo que no puede señalarse que la introducción temprana de estos alimentos ofrezca ventajas en la población general.

Respecto al momento de la introducción del huevo en la dieta de un lactante, existe nueva evidencia que plantea dudas del beneficio de retrasar su consumo.^{10,14} Desde el punto de vista nutricional, el huevo es de especial interés, porque reúne en un solo alimento sustancias clave: proteínas de buen valor biológico, lípidos indispensables, vitaminas, minerales y oligoelementos, con un aporte promedio de 140 kcal/100 g. Para un lactante de entre 7 y 12 meses de edad, un huevo (50 g) proporciona 57% de la ingesta dietética recomendada de proteína, 88% de vitamina B₁₂, 98% de colina, entre 25 y 50% de ácido pantoténico, vitamina B₆, ácido fólico, fósforo y selenio, y aproximadamente 20% del requerimiento de zinc. Además de su diversidad culinaria y bajo costo, representa la fuente animal de menor costo de proteínas, vitamina A, hierro, vitamina B₁₂, riboflavina y colina.^{38,39} En México, el consumo *percapita* promedio de huevo en adultos es de 358 piezas al año, lo que coloca al país como el primer consumidor a nivel mundial y el cuarto productor.⁴⁰ De ahí la importancia por definir el momento adecuado de su introducción en la dieta de un lactante.

Son pocos los ensayos clínicos aleatorizados que exploran la introducción temprana de huevo como medida de prevención de alergia; la mayor parte efectuados en Europa o Asia, en condiciones diferentes a

lo que sucede en el contexto de Latinoamérica. Además, existen características propias del individuo y su entorno: sensibilización temprana, antecedente de alergia en familiar de primer grado, lactancia materna, vía de nacimiento, incluso la sensibilización mediante aeroalérgenos, que pueden funcionar como factores de riesgo o protección. Algunos estudios muestran resultados alentadores, particularmente en la población de riesgo de alergia, pero estos hallazgos deben tomarse con cautela, porque algunas intervenciones reportaron reacciones alérgicas. La cantidad, el método de preparación y la cocción en la que se proporcionó el huevo también puede ser un factor que influye en los distintos resultados; por tanto, al ser un entorno controlado puede no apegarse a lo que sucede en la vida cotidiana al iniciar la alimentación complementaria. Con base en la evidencia científica publicada, no recomendamos iniciar la introducción de huevo antes de los 6 meses de edad, como medida preventiva de alergia, y tampoco diferirla por su potencial capacidad de alérgeno. Es importante evaluar individualmente este tipo de intervenciones en lactantes con riesgo de alergia, en quienes la introducción temprana puede prevenir su padecimiento; considerando siempre la posibilidad de reacciones adversas a la proteína de huevo. Además, debe recomendarse la cocción del huevo, como estrategia para reducir la posibilidad de reacciones adversas.

La NOM-043⁴¹ recomienda su introducción entre los 8 y 12 meses, pero consideramos que puede ofrecerse antes (6 a 8 meses) para aprovechar las cualidades nutrimentales del alimento; idealmente con una cocción adecuada para prevenir los efectos adversos reportados con el consumo de huevo crudo.

Se requieren estudios adicionales en la población mexicana para evaluar la posibilidad de efectos adversos en la introducción temprana y la efectividad de esta medida de prevención de alergia alimentaria.

Respecto al cacahuate, es uno de los alimentos más comunes con potencial alérgico, que puede relacionarse con alergia a otro tipo de nueces o semillas. Es probable que este hecho contribuya con los reportes de bajo consumo en el primer año de edad. Mc Andrew y sus colaboradores reportaron que de los 8 a los 10 meses de edad, 8% de los lactantes habían sido expuestos al cacahuate o productos derivados.^{42,43}

México es uno de los principales productores de cacahuate a nivel mundial; por tanto, es un alimento am-

pliamente disponible, económico y con características nutrimentales con beneficios para la población. Cien gramos de cacahuate aportan 8.5 g de fibra, 25.8 g de proteína, 240 µg de ácido fólico y 8.33 mg de alfa-tocoferol; es buena fuente alimentaria de calcio, magnesio, zinc y hierro. Además, contiene un perfil de antioxidantes y ácidos grasos equilibrados, que brinda protección contra sustancias nocivas, especialmente radicales libres; también se han encontrado fitonutrientes: resveratrol, isoflavonoides, ácidos fenólicos y fitoesteroles, que pueden influir positivamente en la salud y el bienestar en general. La *Food and Drug Administration* aprobó una declaración calificada de propiedades saludables, y sugiere que el consumo de 43 g por día reduce el riesgo de cardiopatía coronaria, supuestamente a través de la reducción del colesterol LDL.^{33,34,36,38,44}

La importancia del consumo de cacahuate radica en que se ha observado que la alergia a éste también puede relacionarse con alergia a otras nueces y semillas, y además se ha sugerido evitar el consumo de este tipo de alimentos debido al peligro de asfixia en pacientes menores de tres años. Sin embargo, durante los últimos años la popularidad de las mantequillas o cremas a base nuez y semillas ha aumentado considerablemente. Anteriormente la crema de cacahuate era la única alternativa, pero a lo largo de los años y con el desarrollo de tecnología y la conciencia del consumidor, se han producido diversas variedades de mantequillas o cremas con diferentes nueces y semillas. En el caso de los lactantes, es una de las formas más seguras de integrarlas en la dieta habitual. Las mantequillas a base de nuez y semillas suelen prepararse mediante el procedimiento de tostado, molienda y refrigeración para su consumo cuando aún están frescas. Se ha observado que el proceso de tostado puede disminuir la alergenicidad de las nueces en general.^{45,46,47,48}

Existen solo dos ensayos clínicos aleatorizados que exploran la introducción temprana como factor protector para desencadenar la alergia, ambos con resultados negativos a corto plazo. Debe evitarse el consumo antes de los 6 meses de edad, especialmente en pacientes que no reciben alimentación exclusiva con leche materna, además de postergar su introducción hasta los 8 meses de edad.^{24,25} No recomendamos la eliminación del consumo de cacahuate durante la alimentación complementaria, como se mencionó anteriormente, pues se trata de la oleaginosa más econó-

mica en México y representa una fuente concentrada de lípidos saludables, proteína de origen vegetal, antioxidantes y algunos micronutrientes clave.

Respecto del trigo, es uno de los cereales más cultivados en todo el mundo, debido a su gran adaptabilidad y potencial de alto rendimiento, y también a la fracción de proteína de gluten que le confiere las propiedades viscoelásticas que permiten que la masa se procese en pan, pasta, fideos y otros productos alimenticios.^{49,50} Además de su gran palatabilidad y versatilidad, es fuente importante de algunos nutrientes indispensables. Su principal aporte energético es a través de los hidratos de carbono, que al consumirse del grano entero, pueden aportar fibra. Si bien el perfil de aminoácidos no es completo para considerarlo una proteína de alto valor biológico, contiene algunos aminoácidos indispensables.⁴⁹ Los granos de trigo son fuente importante de vitamina E (principalmente α -tocoferol) y B, especialmente tiamina (B_1), riboflavina (B_2), niacina (B_3), ácido pantoténico (B_5), piridoxina (B_6) y folatos (B_9), incluso contiene minerales: potasio, fósforo, calcio y zinc, y en menor cantidad manganeso y hierro.^{51,52} Algunos de estos nutrientes pueden eliminarse durante el proceso de refinación, por lo que se han implementado programas de biofortificación de cultivos de trigo, especialmente de zinc, hierro y selenio. En México, la Secretaría de Salud (SSA) inició un programa para promover la adición de nutrientes a las harinas de trigo procesadas industrialmente, con el objetivo de añadir las vitaminas y minerales que se pierden durante el procesamiento de los granos y la obtención de las harinas, específicamente ácido fólico, vitamina B_1 , vitamina B_2 , vitamina B_3 , hierro y zinc.^{49,53}

El consumo de gluten, un complejo heterogéneo de proteínas del trigo, se ha relacionado con enfermedad celíaca, alergia al trigo y, recientemente, sensibilidad al gluten no celíaca o síndrome de intolerancia al trigo. En los últimos años el trigo ha recibido una imagen negativa debido a una serie de publicaciones no científicas y artículos de prensa, que recomendaban evitar su consumo en la población en general. Como consecuencia, una cantidad cada vez mayor de personas en países occidentales decidió adoptar una dieta libre de gluten-trigo autoprescrita, a pesar de que la mayoría no han sido previamente confirmados mediante el diagnóstico médico.^{54,55,56}

En cuanto a la población pediátrica, se ha sugerido no introducir el trigo para prevenir alergias; sin em-

bargo, se ha observado que no es necesario evitarlo ni retrasarlo. Los Pediatras, Alergólogos y Gastroenterólogos están implicados en el tratamiento de estas alteraciones y se requieren protocolos de diagnóstico apropiados. Los estudios al respecto no mostraron un claro efecto protector para alergia al introducirlo antes de los 6 meses, pero puede incluirse desde el inicio de la alimentación complementaria, en forma de pan, pastas y especialmente cereal fortificado con hierro para prevenir la anemia por deficiencia de este nutriente.⁴¹

CONCLUSIONES

No existe evidencia que la introducción temprana de alimentos revisados en este estudio ofrezca ventajas en los lactantes. Es probable que en pacientes con riesgo de alergia alimentaria, su introducción temprana reduzca la posibilidad de evolución a alergia hacia al final del primer año de vida. Es necesario contar con mayor evidencia científica, particularmente estudios clínicos aleatorizados, en la población mexicana.

REFERENCIAS

1. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, et al. EAACI guideline: preventing the development of food allergy in infants and young children (2020) update. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32: 843-858. doi:10.1111/pai.13496.
2. Fleischer DM, Chan ES, Venter C, Spergel JM, et al. A consensus approach to the primary prevention of food allergy through nutrition: guidance from the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; and the Canadian Society for Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 9: 22-43. Doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.002
3. Perkin MR, Logan K, Marrs T, Radulovic S, et al. EAT Study Team. Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1477-1486. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1322
4. Urisu A, Kondo Y, Tsuge I. Hen's Egg Allergy. *Chem Immunol Allergy*. 2015; 101: 124-30. doi: 10.1159/000375416
5. Dunlop JH, Keet CA. Epidemiology of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018; 38: 13-25. doi: 10.1016/j.iac.2017.09.002
6. Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, et al. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1600-1607. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.052

7. Aguilar-Jasso D, Valdez-López F, Valle-Leal JG, Aguilar-Jasso J, et al. Perfil clínico de pacientes pediátricos con diagnóstico de alergia alimentaria en el noroeste de México. *Rev Alerg Mex* 2018; 65: 233-241. doi: 10.29262/ram.v65i3.355
8. Ontiveros N, Valdez-Meza EE, Vergara-Jiménez MJ, Canizales-Román A, et al. Parent-reported prevalence of food allergy in Mexican schoolchildren: A population-based study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44: 563-570. doi: 10.1016/j.aller.2016.03.003
9. Rodríguez-Ortiz PG, Muñoz-Mendoza D, Arias-Cruz A, González-Díaz SN, et al. Características epidemiológicas de pacientes con alergia a alimentos atendidos en el Centro Regional de Alergias e Inmunología Clínica de Monterrey. *Rev Alerg Mex* 2009; 56: 185-191.
10. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, Trendelenburg V, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1591-1599. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.045
11. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, et al. PETIT Study Team. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389 (10066): 276-286. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31418-0
12. Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, Gold MS, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 387-92. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.002
13. Wei-Liang TJ, Valerio C, Barnes EH, Turner PJ, et al. Beating Egg Allergy Trial (BEAT) Study Group. A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1621-1628. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.035
14. Perkin MR, Logan K, Bahnson HT, Marris T, et al. Enquiring About Tolerance (EAT) Study Team. Efficacy of the enquiring about tolerance (EAT) study among infants at high risk of developing food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 1606-1614. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.045
15. World Health Organization. Complementary feeding. https://www.who.int/health-topics/complementary-feeding#tab=tab_1
16. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2012, Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación. 2013.
17. Ruiz-Segura LT, Figueroa-Pérez E, Nowak-Wegrzyn A, Siewmann T, et al. Food allergen sensitization patterns in a large allergic population in Mexico. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2020; 48: 553-559. doi: 10.1016/j.aller.2020.02.004
18. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and metaanalysis. *Allergy* 2014; 69: 62-75.
19. Venter C, Hasan Arshad S, Grundy J, et al. Time trends in the prevalence of peanut allergy: three cohorts of children from the same geographical location in the UK. *Allergy* 2010; 65: 103-108.
20. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1322-1326.
21. McAndrew F, Thompson J, Fellows L, Large A, et al. Infant feeding survey 2010. Leeds (United Kingdom): Health and Social Care Information Centre; 2012.
22. Bedolla-Barajas M, Alcalá-Padilla G, Morales Romero J, Camacho Fregoso J, et al. Peanut allergy in Mexican children: what is the effect of age at first consumption? *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2016; 15: 53-61.
23. Bedolla-Barajas M, Valdez-López F, Alcalá-Padilla G, Bedolla-Pulido TI, et al. Prevalence and factors associated to peanut allergy in Mexican school children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017; 45: 69-76. doi: 10.1016/j.aller.2016.04.013
24. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, et al. LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015; 372: 803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1414850. Erratum in: *N Engl J Med*. 2016; 375: 398.
25. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, et al; EAT Study Team. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med* 2016b; 374: 1733-43. doi: 10.1056/NEJMoa1514210
26. Allen KJ, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32: 35-50.
27. Cobos-Quevedo OJ, Hernández-Hernández GA, Remes-Troche JM. Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual. *Med Int Mex* 2017; 33: 487-502.
28. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014b; 69: 992-1007.
29. Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7110-19. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7110
30. Medina-Hernández A, Huerta-Hernández RE, Góngora-Meléndez MA, Domínguez-Silva MG, et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México. Estudio Mexipreval. *Rev Alerg Mex* 2015; 62: 28-40.

31. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, Dimich-Ward H, et al. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 49-55. doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.029
32. Skjerven HO, Rehinder EM, Vettukattil R, LeBlanc M, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicenter, cluster-randomised trial. *Lancet* 2020; 395: 951-961. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32983-6
33. Toomer OT. Nutritional chemistry of the peanut (*Arachis hypogaea*). *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018; 58 (17): 3042-3053. doi: 10.1080/10408398.2017.1339015.
34. Akhtar S, Khalid N, Ahmed I, Shahzad A, et al. Physicochemical characteristics, functional properties, and nutritional benefits of peanut oil: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014; 54 (12): 1562-75. doi: 10.1080/10408398.2011.644353
35. Ros E. Health benefits of nut consumption. *Nutrients* 2010; 2 (7): 652-82. doi: 10.3390/nu2070652
36. Griel AE, Eissenstat B, Juturu V, Hsieh G, et al. Improved diet quality with peanut consumption. *J Am Coll Nutr* 2004; 23 (6): 660-8. doi: 10.1080/07315724.2004.10719408
37. Meadows JA, Yu S, Hass SL, Guerin A, et al. Health-care resource utilization associated with peanut allergy management under allergen avoidance among commercially insured individuals. *Allergy Asthma Proc* 2021; 42 (4): 333-342. doi: 10.2500/aap.2021.42.210047
38. Coates AM, Howe PR. Edible nuts and metabolic health. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18 (1): 25-30. doi: 10.1097/MOL.0b013e3280123a77
39. Masthoff LJ, Hoff R, Verhoeckx KC, van Os-Medendorp H, et al. A systematic review of the effect of thermal processing on the allergenicity of tree nuts. *Allergy* 2013; 68 (8): 983-93. doi: 10.1111/all.12185
40. CEDRSSA. La importancia de la industria avícola en México. 2019. http://www.cedrssa.gob.mx/files/b/13/47Industria_Avicola_México.pdf
41. Norma Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2012. Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación.
42. Anvari S, Chokshi NY, Kamili QU, Davis CM. Evolution of Guidelines on Peanut Allergy and Peanut Introduction in Infants: A Review. *JAMA Pediatr* 2017; 171 (1): 77-82. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2552
43. McAndrew F, Thompson J, Fellows L, Large A, et al. Infant feeding survey 2010. Leeds (United Kingdom): Health and Social Care Information Centre; 2012.
44. Food and Drug Administration. Qualified health claims: letter of enforcement discretion. Nuts and coronary heart disease (Docket No. 02P-0505); 2003. <http://www.cfsan.fda.gov/dms/qhcnuts2.html>
45. Gorrepati K, Balasubramanian S, Chandra P. Plant based butters. *J Food Sci Technol* 2015; 52 (7): 3965-76. doi: 10.1007/s13197-014-1572-7
46. Jones JB, Provost M, Keaver L, Breen C, et al. A randomized trial on the effects of flavorings on the health benefits of daily peanut consumption. *Am J Clin Nutr* 2014; 99 (3): 490-6. Doi: 10.3945/ajcn.113.069401
47. Masthoff LJ, Hoff R, Verhoeckx KC, van Os-Medendorp H, et al. A systematic review of the effect of thermal processing on the allergenicity of tree nuts. *Allergy* 2013; 68 (8): 983-93. doi: 10.1111/all.12185
48. Ros E. Health benefits of nut consumption. *Nutrients* 2010; 2 (7): 652-82. doi: 10.3390/nu2070652
49. Rosado JL, Camacho-Solís R, Bourges H. Adición de vitaminas y minerales a harinas de maíz y de trigo en México. *Salud Pública Mex* 1999; 41: 130-137.
50. Shewry PR. Wheat. *J Exp Bot* 2009; 60 (6): 1537-53. doi: 10.1093/jxb/erp058
51. Gupta PK, Balyan HS, Sharma S, Kumar R. Biofortification and bioavailability of Zn, Fe and Se in wheat: present status and future prospects. *Theor Appl Genet* 2021; 134 (1): 1-35. doi: 10.1007/s00122-020-03709-7
52. Shewry PR, Van Schaik F, Ravel C, Charmet G, et al. Genotype and environment effects on the contents of vitamins B1, B2, B3, and B6 in wheat grain. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 10564-71. doi: 10.1021/jf202762b
53. Norma Oficial Mexicana NOM-247-SSA1-2008, Productos y servicios. Cereales y sus productos. Cereales, harinas de cereales, sémolas o semolinas. Alimentos a base de: cereales, semillas comestibles, de harinas, sémolas o semolinas o sus mezclas. Productos de panificación. Disposiciones y especificaciones sanitarias y nutrimentales. Métodos de prueba.
54. Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, Giannetti A, et al. Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55 (7): 400. doi: 10.3390/medicina55070400
55. Wieser H, Koehler P, Scherf KA. The Two Faces of Wheat. *Front Nutr* 2020; 7: 517313. doi: 10.3389/fnut.2020.517313
56. Valenti S, Corica D, Ricciardi L, Romano C. Gluten-related disorders: certainties, questions and doubts. *Ann Med* 2017; 49 (7): 569-581. doi: 10.1080/07853890.2017.1325968

Alergia a medicamentos: aspectos fundamentales en el diagnóstico y tratamiento. Reporte de grupo del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia

Drug allergy: Fundamental aspects in diagnosis and treatment. Group report of The Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia.

Rosalaura Virginia Villarreal-González,¹ Alejandra Canel-Paredes,² Alfredo Arias-Cruz,³ Alira Fraga-Olvera,⁴ Angélica Delgado-Bañuelos,⁵ Germán Agustín Rico-Solís,⁶ Itzel Vianey Ochoa-García,⁷ Jaime Omar Jiménez-Sandoval,⁸ Jennifer Ramírez-Heredia,⁹ José Valentín Flores-González,¹⁰ Rosa María Cortés-Grimaldo,¹¹ Yahvéh Zecua-Nájera,¹² Margarita Ortega-Cisneros⁷

¹ Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Servicio de Oncología, Centro Universitario Contra el Cáncer. Facultad de Medicina, Monterrey, Nuevo León, México.

² Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey ITESM, Monterrey, Nuevo León, México.

³ Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Monterrey, Nuevo León, México.

⁴ Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza; Hospital Amerimed Playa del Carmen, Quintana Roo, México.

⁵ Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 58, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. León, Guanajuato, México.

⁶ Hospital Regional Valentín Gómez Farías, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Colima, Colima, México

⁷ Departamento de Inmunología Clínica y Alergia, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Jalisco, México.

⁸ Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI; Hospital Regional Río Blanco, SESVER, Departamento de Alergia e Inmunología Clínica, Río Blanco, Veracruz, México.

⁹ Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI; Hospital MAC, Irapuato, Guanajuato, México.

Resumen

Antecedentes: Cualquier sustancia prescrita en el tratamiento de algún padecimiento es capaz de producir eventos dañinos o desagradables, y se denominan reacciones adversas a medicamentos. Estas reacciones se originan por mecanismos inmunológicos y no inmunológicos.

Objetivos: Describir los mecanismos inmunológicos de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, epidemiología, factores de riesgo, clasificación, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Métodos: Se revisó la bibliografía actualizada, en inglés y español, asociada con reacciones de hipersensibilidad a medicamentos en las principales bases de datos.

Resultados: Se describen los términos para definir las reacciones adversas y de hipersensibilidad a medicamentos, su clasificación y manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos actuales y en estudio, algoritmos de tratamiento y pronóstico de los medicamentos más frecuentemente prescritos y con mayor prevalencia de eventos adversos reportados.

Conclusión: Las reacciones adversas a medicamentos representan un reto, con una fisiopatología compleja y no del todo comprendida. Su abordaje requiere un enfoque cuidadoso, porque no todos los fármacos cuentan con pruebas validadas para establecer el diagnóstico y tratamiento específico. Antes de indicar cualquier medicamento debe considerarse la gravedad de la enfermedad, disponibilidad de otros tratamientos y riesgos potenciales de sufrir eventos adversos.

Palabras clave: Alergia a medicamentos; reacciones adversas a medicamentos; reacciones de hipersensibilidad.

¹⁰ Hospital Regional ISSSTE Puebla, servicio de Inmunología Clínica y Alergia. Puebla, Puebla, México.

¹¹ Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente. Departamento de Alergia e Inmunología Clínica. Guadalajara, Jalisco, México.

¹² Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México; Centro Médico San Carlos, Tlaxcala, Tlaxcala, México.

Recibido: 26-10-2022

Aceptado: 14-02-2023

Publicado: 19/04/2023

DOI: 10.29262/ram.v69i4.1181

Correspondencia

Margarita Ortega Cisneros
marorcis@hotmail.com

ORCID

Rosalaura Virginia Villarreal González

0000-0002-6023-6934

Alejandra Canel Paredes

0000-0001-9350-3309

Alfredo Arias Cruz

0000-0002-4077-4225

Alira Fraga Olvera

0000-0003-0192-0805

Angélica Delgado Bañuelos

0000-0003-1096-6549

Germán Agustín Rico Solís

0000-0002-8003-4694

Itzel Vianey Ochoa García

0000-00002-5977-3230

Jaime Omar Jiménez Sandoval

0000-0002-3410-5228

Jennifer Ramírez Heredia

0000-0002-0661-9432

José Valentín Flores González

0000-0002-9175-9412

Rosa María Cortés Grimaldo

0000-0001-7239-2603

Yahvéh Zecua Nájera

0000-0003-3881-2162

Margarita Ortega Cisneros

0000-0002-4285-6769

Abstract

Background: Any substance used as a treatment for any disease can produce harmful or unpleasant events called adverse drug reactions (ADRs). They are due to inherent biological effects of the drug and are caused by immunological and non-immunological mechanisms.

Objectives: To describe the immunological mechanisms of hypersensitivity reactions (HSR) to drugs, their epidemiology, risk factors, classification, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prognosis.

Methods: A review of the most current literature in English and Spanish was carried out, in the main databases, related to the HSR of various drug groups.

Results: This study describes the terms used to define ADRs and HSRs, their classification and clinical manifestations, current diagnostic tools, treatment algorithms and prognosis of the most frequently used medications and with the highest prevalence of reported adverse events.

Conclusion: ADRs are a challenging entity, with a complex pathophysiology that has not been fully understood. Its approach requires a careful consideration since not all drugs have validated tests for their diagnosis nor a specific treatment. When indicating the use of any drug, the severity of the disease, the availability of other treatments and the potential risks of developing future adverse events should always be taken into consideration.

Key words: Drug allergy; Adverse drug reactions; Hypersensitivity reactions.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos se originan por diferentes mecanismos y provocan diversas manifestaciones clínicas.^{1,2} Aproximadamente el 3.6% de los ingresos hospitalarios se deben a reacciones adversas a medicamentos, 17% de los pacientes hospitalizados sufren alguna reacción durante su internamiento y se estima que el 0.5% de éstas son mortales.³

Las reacciones adversas a medicamentos tipo A se presentan en el 80% de los casos y su mecanismo farmacológico depende de la farmacodinamia y farmacocinética, además de la dosis administrada. Las reacciones adversas a medicamentos tipo B aparecen en el 20% de los casos, se consideran independientes de la dosis y pueden tener un mecanismo de hipersensibilidad inmunológico (alérgico) o no inmunológico, e implican la activación del sistema inmunitario o de sus vías efectoras.^{4,5} De éstas, el 15% comprenden un mecanismo tipo I mediado por IgE, por ejemplo, la alergia a la penicilina. El 5% de las reacciones tipo B se deben a un mecanismo mediado por células T: tipo IVa (dermatitis por contacto), tipo IVb DRESS (reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos), tipo IVc (síndrome de Stevens-Johnson – necrólisis epidérmica) y tipo IVd (exantema maculopapular y pustulosis exantematosa generalizada aguda).⁶

La clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos se basa en la manifestación clínica de los síntomas típicos y del tiempo de aparición. Originalmente fueron descritas por Gell y Coombs: Tipo I (reacciones mediadas por IgE), Tipo II (reacciones de citotoxicidad mediadas por anticuerpos), Tipo III (reacciones mediadas por complejos inmunes) y Tipo IV (reacciones retardadas).⁷ Según el tiempo de aparición de las manifestaciones clínicas se dividen en: 1) reacciones inmediatas, que ocurren por lo general dentro de la primera hora, pero en la actualidad se ha extendido ese tiempo hasta 6 horas, y 2) reacciones tardías, que inician después de 6 horas (acelerado), o incluso pasados algunos meses.⁸

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo la revisión de la bibliografía en las principales bases de datos, con selección de artículos publicados en inglés y español.

Alergia a la penicilina y β -lactámicos

Los beta-lactámicos son la familia más prescrita de antibióticos e incluye: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos.⁹ Son antibióticos seguros; sin embargo, pueden producir reacciones adversas.

Epidemiología

La etiqueta de alergia a la penicilina es común, con una prevalencia del 8-25%.¹⁰ Es más frecuente en mujeres y durante la tercera década de la vida; se asocian con factores genéticos y metabólicos.^{11,12} Las pruebas confirmatorias demuestran que solo 1-10% de los pacientes diagnosticados con alergia a la penicilina lo son en realidad.¹³ Por ejemplo, el exantema maculopapular suele asociarse con infección viral subyacente por virus de Epstein Barr, sobre todo en niños, y se diagnostica erróneamente como alergia a la penicilina.¹⁴

Fisiopatología

Las penicilinas son haptenos con alta capacidad para unirse covalentemente a proteínas plasmáticas, y de esta forma generar el complejo: hapteno-proteína. El anillo betalactámico se enlaza con residuos de lisina en las proteínas séricas y genera el determinante antigénico mayor peniciloil. La haptención a grupos carboxil y tiol genera los determinantes menores peniciloato y peniloato.¹⁵

Reacción cruzada con otros betalactámicos

La penicilina y los otros betalactámicos comparten el anillo betalactámico, pero difieren en la cadena lateral R. La cadena lateral R1 es compartida entre algunas penicilinas y cefalosporinas, y es responsable de la reactividad cruzada. La cadena lateral R2 está presente en algunas cefalosporinas y carbapenémicos, pero no en penicilinas.⁹ La reactividad cruzada entre penicilina y cefalosporinas es del 2%, entre penicilinas y carbapenémicos es menor del 1%, y suele ser nula para monobactámicos.^{16,17}

Clasificación

Una de las clasificaciones de las reacciones de hipersensibilidad se origina por la gravedad de riesgo: bajo, moderado y alto; y no puede apoyar en el abordaje global para establecer el diagnóstico de estas reacciones.¹⁸ **Figura 1**

Clasificación de riesgo	Características	Procedimiento
Bajo	<ol style="list-style-type: none"> Síntomas no alérgicos aislados (cefalea, náusea, vómito) Antecedentes heredofamiliares de alergia a la penicilina c) Prurito sin eritema d) Reacciones desconocidas de más de 10 años 	Prescribir amoxicilina sin riesgo de reacción adversa o realizar la prueba de provocación oral con amoxicilina
Moderado	a) Urticaria, prurito con eritema	Pruebas cutáneas y de provocación oral
Alto	<ol style="list-style-type: none"> Antecedente de anafilaxia Elevación documentada de triptasa Antecedente de administración de adrenalina Pruebas cutáneas positivas a penicilina Reacciones recurrentes por penicilina Hipersensibilidad a múltiples betalactámicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación del especialista en Alergia e Inmunología Clínica - Pruebas cutáneas - Si requiere medicamento deberá optarse por la desensibilización

Adaptado de: Castells M, Khan D, Phillips E. Penicillin Allergy. N Eng J Med 2019; 381 (24): 2338-2351.

Figura 1: Estratificación con base en el riesgo y procedimiento a seguir en pacientes con alergia a la penicilina.

Diagnóstico

Pruebas cutáneas: incluyen la prueba cutánea por punción, intradérmica y de parche. La peniciloil-polilisina (determinante mayor) y la bencilpenicilina (determinante menor) son los reactantes utilizados para la prueba diagnóstica. La sensibilidad para las pruebas cutáneas es baja (30%), pero la especificidad es alta (97%).¹⁹ El valor predictivo positivo con estos reactivos es del 50-75% y el valor predictivo negativo es mayor del 93%. Al continuar la evaluación con la prueba de provocación oral se incrementa el valor predictivo positivo a 95% para la población de riesgo bajo.²⁰

Pruebas in vitro: Son pocas las pruebas disponibles y estandarizadas; se recomiendan cuando existe una reacción grave o cuando las pruebas cutáneas están contraindicadas. La IgE específica tiene una sensibilidad del 19% y especificidad del 97%.¹⁹ Se dispone de IgE específica a amoxicilina, ampicilina, penicilina G, penicilina V y cefaclor, con sensibilidad inferior del 50%. La prueba de activación de basófilos no está disponible en varios centros y carece de valor predictivo negativo. Para evaluar las reacciones tardías se dispone de la prueba de transformación de linfocitos, pero existe variabilidad en los laboratorios, por lo que es poco utilizada.¹⁸

Prueba de provocación: Es el método de elección para descartar la alergia a la penicilina. Consiste en la administración de 250 o 500 mg de amoxicilina por vía oral y puede llevarse a cabo en un solo paso en pacientes con riesgo bajo. Está contraindicada en reacciones cutáneas severas tardías o pruebas cutáneas por punción positivas.⁹

Tratamiento

El primer paso es el retiro del fármaco, posteriormente depende del tipo de reacción. En caso de anafilaxia, el tratamiento consiste en adrenalina por vía intramuscular, en dosis de 0.01 mg/kg (máximo 0.5 mg en adultos y 0.3 mg en niños).²¹ La desensibilización está indicada cuando no exista otra opción de tratamiento. Existen protocolos para la desensibilización a la penicilina, por vía intravenosa y oral, de manera segura y exitosa. **Cuadro 1**

Pronóstico

La historia natural de alergia a la penicilina indica una pérdida de IgE específica con el tiempo; en un estudio se estimó la prevalencia de pruebas cutáneas positivas del 73% a los 12 meses a 22% a 10 años.^{1,19,22,23}

Alergia a antiinflamatorios no esteroideos

Los AINEs son los fármacos más frecuentemente prescritos y las reacciones de hipersensibilidad a estos fármacos son comúnmente reportadas, causadas por diversos procesos fármaco-inmunológicos.²⁴

Epidemiología

La prevalencia de reacciones de hipersensibilidad a AINEs en la población general varía del 0.5-5.7%, mientras que en niños es del 0.3% y aumenta al 0.5% en niños con asma. En adultos con asma grave aumenta al 14.8%, con urticaria crónica espontánea al 30% y con poliposis nasal al 70%. La prevalencia de anafi-

Cuadro 1. Protocolo de desensibilización oral a penicilina

Dosis	Unidades	Ruta
1	100	Oral
2	200	Oral
3	400	Oral
4	800	Oral
5	1600	Oral
6	3200	Oral
7	6400	Oral
8	12,800	Oral
9	25,000	Oral
10	50,000	Oral
11	100,000	Oral
12	200,000	Oral
13	400,000	Oral
14	800,000	Oral
15	1,600,000	Oral

Adaptado de: Sullivan T, Yecies L, Shatz G, Parker C, Wedner HJ. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69 (3): 275-282. Se sugiere incrementar la dosis cada 15 a 60 minutos, dependiendo de la tolerancia del paciente y ajustar según la enfermedad de base.

laxia es del 0.01%. Los medicamentos asociados con las reacciones incluyen: metamizol, ibuprofeno, diclofenaco y ácido acetilsalicílico.^{25,26}

Fisiopatología

Se producen por diferentes mecanismos patogénicos; la mayor parte por un mecanismo no inmunológico causado por la inhibición de la COX-1, aunado a un defecto regulatorio intrínseco: probablemente deficiencia de prostaglandina E2 (encargada de la estabilización de las células inflamatorias; principalmente eosinófilos y mastocitos) y la 5-lipoxigenasa, por medio del receptor EP-2, que inician una cascada bioquímica que implica la producción de leucotrienos, incremento de la expresión del receptor cys-leucotrieno 1 y la liberación de mediadores inflamatorios derivados de eosinófilos y mastocitos;²⁷ lo que genera contracción del músculo liso bronquial, vasodilatación y edema. El mecanismo mediado por IgE es menos frecuente.²⁸

Factores de riesgo

El riesgo aumenta en mujeres, durante la edad adulta, en pacientes con atopia, factores genéticos por la coexistencia de polimorfismos y epigenéticos asociados con efectos farmacológicos del propio AINE.^{29,30}

Clasificación

Debido a la heterogeneidad sintomática de las reacciones de hipersensibilidad a AINEs, se ha propuesto una clasificación basada en los síntomas clínicos, cantidad de AINEs implicados, enfermedad subyacente, reacción cruzada y mecanismo fisiopatológico, y se dividen en cinco fenotipos (**Cuadro 2**).^{28,29,31} Además, existen otros fenotipos: reacciones combinadas, anafilaxia inducida por AINEs dependiente de alimentos y reacciones inmediatas selectivas de múltiples AINEs, que no se encuentran en esta clasificación.²⁵

Diagnóstico

El diagnóstico depende en gran medida de la historia clínica, que de manera aislada tiene varias limitaciones. La prueba de provocación oral con ácido acetilsalicílico es el estudio de referencia para establecer el diagnóstico.²⁷

En la actualidad existen diferentes biomarcadores: concentraciones séricas de LTE4, neurotoxina derivada de eosinófilos, L-plastina, esfingosina-1fosfato y periostina o búsqueda de polimorfismos genéticos.

Otros métodos diagnósticos: pruebas cutáneas,³² cuantificación de IgE específica, prueba de activación de basófilos o de provocación nasal, tiene participación importante en el diagnósticos incluyen: de cada fenotipo de manera individual, por ejemplo las pruebas cutáneas han demostrado efectividad en las reacciones de hipersensibilidad a un solo fármaco, mientras que las pruebas de reto nasal y la de activación de basófilos son útiles en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, con una sensibilidad del 93.3% cuando se realizan simultáneamente.^{33, 34, 35, 36, 37} **Cuadro 3**

Tratamiento

El tratamiento incluye evitar los AINEs y la indicación de fármacos alternativos para el dolor.³⁸ Los derivados de para-aminofenol (paracetamol) y los inhibidores selectivos de COX-2 a dosis bajas pueden prescribirse con relativa seguridad al presentar pobre reacción cruzada entre estos.^{39,40}

Alergia a sulfonamidas

Las reacciones adversas provocadas por sulfonamidas son cada vez más graves, debido a su prescripción indiscriminada, que conlleva a una elevada incidencia de reacciones medicamentosas, tanto inmunológicas como no inmunológicas.^{41,42}

Cuadro 2. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a AINES						
Tiempo de reacción	Manifestaciones clínicas	Reacción cruzada entre inhibidores COX-1	Enfermedad subyacente	Mecanismo	Diagnóstico	Tratamiento
*Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) o NERD						
Aguda	Rinitis, congestión nasal, broncoespasmo, exacerbación del asma	Reacción cruzada	Asma-rinosinusitis-poliposis nasal	Pseudoalergia Inhibición de la COX-1	Prueba de provocación oral-nasal BAT	Evitar los AINES (inhibidor de la COX-1) Desensibilización
*Urticaria-angioedema exacerbada por múltiples AINES en pacientes con enfermedad cutánea de base (ECEA) o NECD						
Aguda	Urticaria-angioedema	Reacción cruzada	Urticaria crónica	Pseudoalergia Inhibición de la COX-1	Prueba de provocación oral	Evitar los AINES (inhibidor de la COX-1) Desensibilización Mepolizumab
* Urticaria-angioedema inducida por múltiples AINES en pacientes asintomáticos (UAIA) o NIUA						
Aguda	Urticaria-angioedema	Reacción cruzada	No conocida	Probable pseudoalergia, inhibición de la COX-1	Prueba de provocación oral	Evitar los AINES (inhibidor de la COX-1) Desensibilización
*Urticaria-angioedema-anafilaxia inducida por un solo AINE (UAAIUA) o SNIUAA						
Aguda	Anafilaxia, Urticaria-angioedema	Sin reacción cruzada	No conocida	Mediada por IgE	Prueba de provocación oral Pruebas cutáneas BAT	Evitar el AINE implicado Alternativa: otro grupo de AINES
*Reacciones de hipersensibilidad retardada inducida por un solo AINE (RHRIUA) o SNIUAA						
Retardada	Varias: eritema fijo medicamentoso, reacciones ampollasas severas, exantemas maculopapulares, dermatitis de contacto	Puede inducirse por un solo medicamento o por reacción cruzada	Ninguna	Variable	Prueba de parche Prueba de provocación oral	Evitar los AINES

COX-1: ciclooxigenasa 1; BAT: prueba de activación de basófilos.

Adaptado de Dykewicz & Lam. Drug Hypersensitivity Reactions. Med Clin N Am 2020; 104: 109-12; y de Doña I, et al. Progress in understanding hypersensitivity reaction to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 2020; 75: 561-575.

Cuadro 3. Pruebas diagnósticas para AINES		
Pruebas		Referencia
Provocación oral con aspirina (estudio de referencia)	Sensibilidad del 89% Especificidad del 93%	34
BAL (FAST)	Sensibilidad del 63.3%	35
Global considerando aspirina, paracetamol, metamizol y naproxeno	Especificidad del 91-93.3% VPN del 59% VPP del 92%	
Prueba de reto nasal con Lys-ASA	Sensibilidad del 60% Especificidad del 92.5-95.7% VPN del 78.6 – 89.2%	36
NPT + BAT	Sensibilidad del 80-93.3% Especificidad del 86.7%	37
Prick test	No validado	No validado

Epidemiología

La incidencia de erupciones cutáneas inducidas por sulfametoxazol es del 6-8% en pacientes ambulatorios y del 69% en pacientes con VIH.^{42,43}

Fisiopatología

Con base en su estructura química, las sulfonamidas se dividen en tres tipos: sulfonilarilaminas, no sulfonilarilaminas y fármacos que contienen restos de sulfonamida.^{41,42,44}

todas las sulfonamidas contienen un residuo NH₂-SO₂; sin embargo, los antimicrobianos de sulfonamida también contienen un aril-amina (-Ar-NH₂) en la posición N4 y un anillo con nitrógeno de cinco o seis miembros en la posición N1, en los se ha demostrado

que se enlaza a la IgE en los casos de reacciones de hipersensibilidad tipo I. Es posible que estos grupos adicionales tengan participación determinante en la alergia, en lugar del residuo base $\text{NH}_2\text{-SO}_2$ contenido en todas las sulfonamidas.^{41,43,44}

Reacción cruzada

La sensibilización cruzada de estos fármacos también puede incluir a los medicamentos antidiabéticos orales (sulfonilureas) y a los diuréticos sulfamídicos (tiacidas, clortalidona, quinetazona, furosemida y acetazolamida), inhibidores de la anhidrasa carbónica, AINEs, antirretrovirales y agonistas del receptor 5HT-3.⁴⁵

Clasificación

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I aparecen en los primeros 30 minutos, y son más frecuentes cuando se administran por vía parenteral que oral; en las reacciones de tipo II puede haber citopenias; en las de tipo III vasculitis entre 7 y 14 días de iniciar el tratamiento y en las de tipo IV la manifestación más común es el exantema maculopapular, incluso se han informado casos de eritema multiforme, eritema fijo, síndrome de Stevens-Johnson – necrólisis epidérmica tóxica, dentro de 48 a 72 h posteriores al contacto.^{46,47}

Diagnóstico

Se han publicado resultados variados de las pruebas de parche. El resultado positivo confirma el diagnóstico; no obstante, el resultado negativo no lo excluye.⁴⁸ En las reacciones de tipo 1 pueden utilizarse las pruebas cutáneas por punción e intradérmicas con sulfametoxazol poli-L-tirosina (con lectura a los 15 min), aunque su rentabilidad diagnóstica es deficiente (falsos negativos).⁴⁶ La prueba de transformación de linfocitos muestra una sensibilidad del 66.7% y especificidad del 100%; valor predictivo negativo y positivo del 53.8 y 100%, respectivamente.⁴⁹

En pacientes con historia clínica dudosa y pruebas cutáneas negativas, el diagnóstico puede confirmarse mediante la prueba de provocación oral controlada y progresiva. Este proceder es frecuente en los casos de exantema fijo medicamentoso y debe evitarse en quienes tienen antecedente de reacciones graves.^{50,51}

Tratamiento

Hasta el momento existen dos protocolos de tratamiento: el primero consiste en retirar el fármaco y el segundo en la desensibilización del mismo. Este

último ha brindado la oportunidad de continuar el tratamiento de pacientes cuyo único protocolo efectivo son las sulfonamidas (pacientes con VIH). La desensibilización exitosa de trimetoprima-sulfametoxazol en pacientes con VIH mediante distintos protocolos puede lograrse en la actualidad desde unas cuantas horas hasta varios días.⁵²⁻⁵⁵

Alergia a anestésicos

Las reacciones de hipersensibilidad a anestésicos se incluyen dentro de las reacciones farmacológicas perioperatorias.⁵⁶

Epidemiología

La incidencia es de 1:10,000 procedimientos, principalmente en adultos, con una relación mujer:hombre de 3:1 y la mortalidad varía del 1.4 al 4.8%. El propofol causa reacciones alérgicas en 1:60,000 exposiciones, conformando el 1-2% de todos los casos de anafilaxia perioperatoria. Las reacciones a midazolam, etomidato, ketamina y agentes inhalatorios son extremadamente raras.^{57,58}

Fisiopatología

Las reacciones IgE mediadas ocurren en el 60% de los casos y generalmente son más graves. Las reacciones farmacológicas perioperatorias por propofol suelen ser mediadas por IgE hacia el determinante antigénico 2,3 diisopropilfenol; las no inmunológicas son causadas por la estimulación directa de mastocitos y basófilos.⁵⁹

Clasificación

Existen dos grupos químicos no relacionados: 1) barbitúricos: de administración poco frecuente (por ejemplo: tiopental) y 2) no barbitúricos: de indicación común (propofol, ketamina, etomidato, benzodiazepinas y anestésicos inhalados).

Diagnóstico

Los síntomas cutáneos aparecen, incluso, en el 70 y 90% de las reacciones mediadas y no mediadas por IgE, respectivamente. Debe sospecharse de alguna reacción alérgica cuando la hipotensión o el broncoespasmo son resistentes al tratamiento de referencia o si fue espontáneo.⁵⁶⁻⁵⁹

Las pruebas cutáneas por punción deben efectuarse 4-6 semanas después de una reacción.⁵⁵ En caso de resultar negativas deberán llevarse a cabo pruebas in-

tradérmicas (**Cuadro 4**).⁵³ La IgE específica tiene participación limitada, debido a su falta de disponibilidad y baja sensibilidad.⁵⁶ La prueba de provocación no se recomienda debido a los efectos farmacológicos.^{57,58}

Tabla 4. Concentraciones en pruebas cutáneas a anestésicos generales

Agentes anestésicos generales	Prueba epicutánea (mg/mL)	Prueba intradérmica (mg/mL)
Propofol	10	1
Etomidato	2	0.2
Ketamina	100/10	0.1/1
S-ketamina	25	0.25
Tiopental	25	2.5
Midazolam	5	0.05/0.5

Tratamiento

Debido a las pequeñas cantidades de lecitina del huevo y aceite de soya en el propofol, existe preocupación acerca de su indicación en pacientes alérgicos a estos alimentos. Sin embargo, dicha relación no se ha confirmado y no se recomienda evitarlo.⁶² En caso de alguna reacción no inmunológica se prefiere anestesia loco-regional con premedicación.⁵⁸

Anestésicos locales

Epidemiología

La prevalencia de alergia mediada por IgE es menor del 1%.⁶³

Fisiopatología

Las reacciones se dividen en:

- Locales: laceración de estructuras nerviosas y necrosis isquémica.
- Sistémicas: por aplicación en sangre o sobredosis. Manifestación de síntomas en el sistema nervioso (parestias periorales y/o faciales, disartria, sabor metálico, diplopía, trastornos auditivos y convulsiones); puede provocar disminución respiratoria. Los síntomas cardíacos incluyen: disminución miocárdica, intervalo de conducción prolongado, bradicardia, hipotensión e insuficiencia cardíaca).⁶⁴
- Alérgicas: urticaria, angioedema y anafilaxia,⁶⁵ y tardías: dermatitis de contacto alérgica 24-48 horas después de la exposición.
- Respuestas psicomotoras: reacción vasovagal, hiperventilación y episodios de pánico.⁶⁶

Las reacciones alérgicas son más probables que se atribuyan a los conservadores (metilparabenos) o antioxidantes (sulfitos).⁶³

Clasificación

La estructura de los anestésicos locales se divide en: grupo aromático (lipófilo), cadena intermedia (éster o amida) y grupo amino (hidrofílico).⁶⁴

1. Tipo amida: menos alergénico.^{66,67}
 - Lidocaína: antiarrítmico sistémico; es el anestésico administrado con mayor frecuencia
 - Mepivacaína
 - Bupivacaína: potencial cardiotoxicó
 - Etidocaína
 - Ropivacaína: efecto vasoconstrictor
 - Prilocaína: las dosis mayores de 8 mg/kg se asocian con riesgo de metahemoglobinemia
 - Articaína
2. Tipo éster: el ácido para-amonobenzóico es uno de sus metabolitos y el responsable de las reacciones alérgicas.^{66,67}
 - Procaína
 - Benzocaína
 - Butacaína
 - Cocaína
 - Tetracaína
 - Cloroprocaína

Diagnóstico

En la actualidad se desconoce la sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas por punción; sin embargo, el valor pronóstico negativo es del 97%. La prueba intradérmica se asocia con falsos positivos en 8-15% de los casos (**Cuadro 5**). Las pruebas de reto subcutáneas son el método de referencia para confirmar la alergia mediada por IgE.⁶³ Se realizan con 0.1, 0.2, 0.5, 1.0 y 2.0 mL cada 30 minutos.⁶⁹ No existen pruebas *in vitro* confiables ni estandarizadas. Para el diagnóstico de las reacciones tardías pueden llevarse a cabo pruebas de parche.^{63,69}

Tratamiento

Los datos de reactividad cruzada entre anestésicos locales del mismo grupo, y entre agentes de un grupo diferente son limitados y ambiguos.⁶¹ Al evitar los vasopresores, se evitan los bisulfitos.^{68,69} En caso de confirmarse la alergia, debe cerciorarse la tolerancia a otros protocolos de tratamiento.⁵⁹

Alergia a fármacos anticonvulsivos

Los anticonvulsivos son fármacos prescritos, principalmente, para el tratamiento de pacientes con epilepsia y *status epilepticus*, que representa una de las enfermedades neurológicas más relevantes.^{70-73.}

Clasificación

Los anticonvulsivos se dividen según la generación en que fueron creados y de acuerdo con su estructura química, es decir, si contienen un anillo aromático o no. Los anticonvulsivos aromáticos incluyen: carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, lamotrigina, felbamato, fenobarbital, zonisamida y primidona.² Los anticonvulsivos no aromáticos son: valproato, gabapentina, topiramato, levetiracetam, pregabalina, lacosamida, vigabatrina y brivaracetam. Estos medicamentos provocan la mayor parte de las reacciones de hipersensibilidad, principalmente valproato, gabapentina, topiramato y levetiracetam.⁷⁴

Fisiopatología

Se desconoce el mecanismo exacto por el que provocan este tipo de respuesta, pero se sospecha que se asocian con la producción de óxido de aréno por el citocromo p450 a partir de los anillos aromáticos.^{75,76}

Factores de riesgo

El predictor más significativo de alguna reacción a fármacos anticonvulsivos es el antecedente de una reacción previa, ya sea a algún medicamento de éste u otro tipo. Entre otros factores de riesgo se encuentran: género femenino, extremos de la vida, comorbilidades, estado nutricional y factores dependientes del fármaco, por ejemplo: dosis alta de inicio, o su aumento rápido,⁷⁵ y la indicación concomitante de fármacos que incrementan la concentración plasmática del anticonvulsivo, porque comparten su metabolismo. Asimismo, ciertas poblaciones étnicas se han visto afectadas frecuentemente debido a las asociaciones genéticas HLA: HLA-B*15:02 con síndrome de Steven-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica por carbamazepina, oxcarbamazepina, lamotrigina y fenitoína en las poblaciones del sudeste asiático; el HLA A*51:01 con síndrome de Steven-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica por fenobarbital en sujetos japoneses y HLA B*31:01 con síndrome DRESS y exantema maculopapular por carbamazepina en el norte de Europa, Japón y Korea.⁷⁷

Cuadro clínico

Cualquier fármaco anticonvulsivo puede causar reacciones de hipersensibilidad; sin embargo, las principales son las reacciones tardías tipo IV. La mayor parte acontece en los primeros dos meses de iniciar el medicamento.⁷⁸ Las reacciones de hipersensibilidad inmediata a anticonvulsivos aromáticos es excepcional; sin embargo, se han reportado algunos casos.⁷⁶

Diagnóstico

Las pruebas más utilizadas para establecer el diagnóstico son la prueba de transformación de linfocitos y las de parche, estas últimas con sensibilidad variable, del 20 al 80%,⁷⁹ debido a su falta de estandarización; además, existen diversos factores que afectan el resultado de la prueba: tipo de fármaco, concentración, vehículo, momento de la prueba después de la exposición y cuadro clínico de la reacción. Además, los alérgenos comerciales no están fácilmente disponibles y su uso puede limitarse por el riesgo de recurrencia de la reacción cutánea.⁷⁹ El valor pronóstico positivo y negativo de las pruebas de parche no está bien establecido.^{80,81} Dentro de las ventajas de la prueba de transformación de linfocitos se encuentran: segura, alta posibilidad de identificar múltiples fármacos al mismo tiempo, y la sensibilidad y especificidad es del 60-70% y 100%, respectivamente.⁸²

Tratamiento

El criterio inicial es el retiro del fármaco, según el tipo y severidad de la reacción cutánea. Puesto que los pacientes con reacciones de hipersensibilidad tardía por anticonvulsivos aromáticos tienen elevado riesgo de reacciones con otros medicamentos del mismo tipo, se recomienda evitar la indicación de este grupo de fármacos.⁸³ Otros medicamentos sin anillos aromáticos en su estructura química no parecen tener reactividad cruzada con los anticonvulsivos aromáticos; por tanto, pueden prescribirse con seguridad.⁸⁴

Alergia a medios de contraste

Los medios de contraste yodados son los agentes administrados con mayor frecuencia en todo el mundo. Se estima que su administración se realiza al menos 100 millones de veces cada año en todo el mundo.⁸⁵

Epidemiología y factores de riesgo

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad estimada varía del 0.5-2% de los pacientes. Aunque

los medios de contraste yodados muestran una baja osmolaridad, su perfil de riesgo para reacciones adversas a medicamentos y de hipersensibilidad es considerable, pues ocurren en aproximadamente 3-30 y 1-3%, respectivamente,⁸⁶ en particular si existe el antecedente de hipersensibilidad relacionada con el medio de contraste.^{87,88}

Fisiopatología

Todos los medios de contraste yodados comparten un núcleo común, llamado anillo de benceno triyodado. Se clasifican en monómeros o dímeros, según la cantidad de anillos (1 o 2) triyodados y si son iónicos o no iónicos.⁸⁹ Las moléculas iónicas tienen un sustituyente carboxilato, mientras que las no iónicas no lo contienen. Los agentes iónicos suelen tener mayor osmolaridad (1500-2000 mOsm/L) que los no iónicos (290-860 mOsm/L). Es posible que los medios de contraste yodados hiperosmolares y la presencia de una carga, que interrumpe el potencial eléctrico de la membrana celular, contribuyan con el aumento de la toxicidad observada con los agentes iónicos.^{88,90}

Clasificación

Las reacciones de hipersensibilidad a los medios de contraste yodados se clasifican en inmediatas (IR) y no inmediatas (NIR), según su ocurrencia dentro de 1 hora o después. Las reacciones pueden variar de leves a severas, y la piel es el órgano más frecuentemente afectado. El diagnóstico es complejo, se basa en la historia clínica, pruebas cutáneas y de provocación oral, aunque su función no ha sido totalmente establecida.

Diagnóstico

La sensibilidad diagnóstica de la prueba cutánea por punción varía del 5 al 90%; no obstante, su práctica rutinaria sigue discutiéndose, pero se sabe que la positividad varía según la gravedad de la reacción y del tiempo entre la reacción y el momento en que se realiza la prueba, además de las diferentes concentraciones utilizadas: los medios de contraste yodados no diluidos para las pruebas cutáneas por punción pueden asociarse con resultados falsos positivos. La especificidad de las pruebas cutáneas por punción para los medios de contraste yodados es del 95%.⁹¹ La sensibilidad de las pruebas cutáneas intradérmicas disminuye cuando se administran medios de contraste

yodados sin diluir, incluso pueden alcanzar una especificidad del 100%.⁹² El valor pronóstico negativo de las pruebas cutáneas para las reacciones inmediatas es del 94-98% y para las no inmediatas del 68-86%. No existen datos disponibles del valor pronóstico positivo de las pruebas cutáneas, pues es probable que después de la nueva administración de algún medicamento con resultados positivos cause una reacción y no sería ético.⁹³ La prueba de provocación oral es el método de referencia para establecer el diagnóstico; sin embargo, su práctica permanece en discusión porque no está exenta de riesgos.^{94,95}

Tratamiento y pronóstico

La premedicación con corticosteroides y antihistamínicos se indica para reducir la tasa de reacciones inmediatas.^{96,97} La efectividad no se ha documentado por completo y hasta la fecha no existe un protocolo de referencia de premedicación. Además, solo ha demostrado que reduce la tasa de reacciones inmediatas leves y, aún con esto, algunos pacientes pueden tener reacciones con la nueva administración. No se ha informado la efectividad en pacientes con reacciones inmediatas moderadas a graves ni en reacciones de hipersensibilidad no inmediatas. Por tanto, aunque ha ganado una amplia aceptación, su valor es controvertido, porque proporciona al paciente y a los médicos una falsa sensación de seguridad, la evidencia de su eficacia es débil y puede inducir efectos secundarios sustanciales.⁹⁸

Por esta razón, aunque se trata de una práctica común, la evidencia actual apoya la administración de medios de contraste yodados alternativo, con pruebas cutáneas negativas, sin premedicación y reservarla para casos en los que se desconoce el medio de contraste responsable y existe una necesidad urgente de utilizarlo.⁹⁹

Alergia a agentes quimioterapéuticos

Los agentes quimioterapéuticos se han indicado para el tratamiento de neoplasias y representan el protocolo de referencia para la mayor parte de de éstas.^{100,101} Sin embargo, pueden inducir reacciones de hipersensibilidad y siguen siendo la tercera causa de anafilaxia inducida por fármacos.¹⁰²

Epidemiología

Casi todos los fármacos quimioterapéuticos pue-

den inducir reacciones de hipersensibilidad en el 5% de los pacientes, aunque este porcentaje probablemente esté subestimado.¹⁰³

En cuanto a los compuestos de platino, el carboplatino es el principal agente que provoca reacciones de hipersensibilidad, incluso en el 46% de los casos tratados con un mínimo de siete ciclos del fármaco.¹⁰⁴ El oxaliplatino puede inducir reacciones de hipersensibilidad en el 15% (1-25%) de los casos, mientras que cisplatino en el 5%.¹⁰⁵ Los taxanos pueden provocar reacciones de hipersensibilidad en el 30% de los casos, pero la incidencia disminuye a <5% con premedicación a base de corticosteroides y antihistamínicos.¹⁰⁶ La incidencia de reacciones de hipersensibilidad por asparaginasa varía del 6-43%, y aumenta a partir de la cuarta dosis.¹⁰⁷ La incidencia de reacciones a epipodofilotoxinas oscila entre el 6.5-41%.¹⁰⁸

Factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo identificados para reacciones de hipersensibilidad asociados con agentes quimioterapéuticos se encuentran: antecedente de reacción a otros fármacos y edad mayor de 60 años (taxanos y platinos), género femenino (platinos) y aumento de la gravedad en reacciones previas (taxanos, platinos y asparaginasa). La atopia no parece ser un factor de riesgo para reacciones de hipersensibilidad a estos fármacos.¹⁰³

Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos de las reacciones de hipersensibilidad asociados con agentes quimioterapéuticos aún no se esclarecen.

- **Taxanos:** paclitaxel (incluido nab-paclitaxel), docetaxel y cabazitaxel provocan reacciones de hipersensibilidad en el 95% de los casos durante la primera o segunda infusión.¹⁰⁹ Se han relacionado con la activación directa del complemento, mecanismos mediados por IgE y previa sensibilización al polen de tejo (*Taxus baccata*), avellana y nueces.¹¹⁰
- **Platinos:** cisplatino, carboplatino y oxaliplatino provocan reacciones de hipersensibilidad después de múltiples administraciones y se han relacionado con un mecanismo mediado por IgE.¹¹¹
- **L-asparaginasa:** las reacciones de hipersensibilidad ocurren durante la primera hora de la administración, aunque se han reportado reacciones tardías. Se ha relacionado con un mecanismo me-

diado por IgE, incluso se ha informado su posible participación en la activación del complemento mediado por IgG/IgM.¹¹²

- **Epipodofilotoxinas:** etopósido y tenipósido son agentes antimetabólicos y las reacciones de hipersensibilidad ocurren después de la exposición repetida a éstos, aunque se han observado reacciones durante la primera administración. Pueden estar implicados mecanismos inmunológicos o no inmunológicos.¹¹³

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas y la gravedad de la anafilaxia se clasifican, según los criterios de Brown, en: 1) leve (afectación cutánea y subcutánea), 2) moderada (afectación del sistema respiratorio, cardiovascular o gastrointestinal) y 3) grave (en caso de hipoxia, hipotensión o afectación neurológica).¹¹⁴

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y se confirma con pruebas *in vivo* e *in vitro*, según el mecanismo inmunológico sugerente y las manifestaciones clínicas.

- **Pruebas cutáneas por punción e intradérmicas:** se realizan cuando se sospecha un mecanismo inmunológico mediado por IgE y son útiles en reacciones provocadas por platinos y taxanos.¹¹⁵ La sensibilidad para taxanos varía del 8.7%-24.6%, y la especificidad del 100%.¹¹⁶ La sensibilidad para platinos es del 80%, y varía del 40 al 100%. El tiempo de la última exposición al platino influye en los resultados de las pruebas, pues se ha informado que los pacientes no expuestos al platino en un periodo mayor de seis meses muestran una sensibilidad tan baja, del 36%, comparada con 83% cuando la reacción de hipersensibilidad es reciente (menor de seis meses).¹¹⁷ El valor pronóstico negativo de las pruebas cutáneas es del 50-90% para los taxanos y del 92% para los platinos;¹¹⁸ el valor pronóstico positivo es difícil de evaluar, porque no sería ético reiniciar el fármaco en pacientes con pruebas cutáneas positivas.¹¹⁷
- **Pruebas de provocación por vía oral:** es el estudio de referencia e implica la administración controlada de un fármaco. Se utiliza para confirmar la tolerancia a los fármacos alternativos con reacción cruzada, por ejemplo evaluar diferentes alternativas dentro de las sales de platino.¹¹⁹

- Prueba de activación de basófilos: se ha utilizado en pocos pacientes con reacciones de hipersensibilidad a platinos.¹²⁰
- Triptasa sérica: es un biomarcador ampliamente disponible para la anafilaxia, mediada y no mediada por IgE y requiere la comparación de concentraciones basales y durante la reacción de hipersensibilidad.¹²¹
- Interleucinas: se han detectado altas concentraciones de IL6, IL1B y FNT-alfa en pacientes con reacciones de hipersensibilidad mediada por la liberación de citocinas y con síntomas atípicos de este tipo de reacciones.¹²²

Tratamiento

En caso de anafilaxia debe administrarse adrenalina (0.01 mg/kg/dosis) por vía intramuscular y revalorar cada 5-15 minutos las dosis subsecuentes.¹²³

La desensibilización es el enfoque terapéutico ideal para los pacientes que necesitan este protocolo de primera línea¹²⁴ y es un procedimiento seguro y eficaz. Los pacientes ideales a desensibilización muestran reacciones de hipersensibilidad inmediata tipo I, síndrome de liberación de citocinas, reacciones mixtas, o reacción de hipersensibilidad tardía tipo IV, excepto las reacciones adversas cutáneas graves.¹²⁵ **Cuadro 6**

Pronóstico

La seguridad y eficacia de la desensibilización para agentes quimioterapéuticos ha demostrado similar

costo-beneficio que la administración estándar, y la eficacia del fármaco se conserva.^{126,127}

Alergia a anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales son glucoproteínas producidas por las células B con capacidad de reconocer moléculas específicas, y son importantes en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedades infecciosas, inmunológicas y neoplásicas.¹²⁸

Clasificación

Hace poco se propuso una nueva clasificación mediante fenotipos, endotipos y biomarcadores.^{129,130} Esta clasificación divide las reacciones de hipersensibilidad en: reacciones relacionadas con la infusión, reacciones de liberación de citoquinas, tipo I (IgE/no-IgE) y reacciones mixtas, que suelen ser inmediatas, y tipo III y IV, que son no inmediatas. **Figura 2**¹³¹

Epidemiología

El aumento del tratamiento con anticuerpos monoclonales ha conllevado una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones inmediatas varían del 5-10% con rituximab, 2-3% con infliximab, 3-22% con cetuximab y 0.6-5% con trastuzumab.¹³²

Manifestaciones clínicas

Las reacciones inmediatas ocurren en las primeras horas de la administración, en la primera o subse-

Cuadro 6. Desensibilización a paclitaxel por vía intravenosa en pacientes con cáncer de mama y anafilaxia moderada

Paso	Solución	Infusión mL/h	Tiempo (min)	Volumen infundido (mL)	Dosis infundida (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	1	2.5	15	0.625	0.008	0.008
2	1	5	15	1.25	0.016	0.024
3	1	10	15	2.5	0.032	0.056
4	1	20	15	5	0.065	0.12
5	2	5	15	1.25	0.15	0.27
6	2	10	15	2.5	0.3	0.57
7	2	20	15	5	0.6	1.17
8	2	40	15	10	1.2	2.37
9	3	10	15	2.5	2.98	5.35
10	3	20	15	5	5.96	11.31
11	3	40	15	10	11.91	23.22
12	3	80	174.4	232.5	276.78	300 mg
Tiempo total: 5.67 h						

Reacciones inmediatas	
Reacciones relacionadas con la infusión	A la primera infusión: <ul style="list-style-type: none"> Eritema, escalofríos, rigor, fiebre, taquicardia, hipertensión, disnea, náusea, vómito, síncope. Desaparece espontáneamente
Reacciones por liberación de citocinas	A la primer infusión: <ul style="list-style-type: none"> Eritema, escalofríos, rigor, fiebre, cefalea, lumbalgia, taquicardia, hipertensión, disnea, náusea, vómito, síncope.
Reacciones tipo I (IgE - No IgE)	Infusiones de repetición: <ul style="list-style-type: none"> Eritema, prurito, urticaria, hipertensión, disnea, anafilaxia grave. Liberación de mediadores de mastocitos y basófilos
Reacciones mixtas	<ul style="list-style-type: none"> Mediado por IgE y liberación citocinas
Reacciones tardías	
Reacciones tipo III	Depósito de antígeno-anticuerpo soluble (IgM/IgG) en tejidos (local o sistémicamente)
Reacciones tipo IV	Después de 12 horas a semanas luego de la exposición Leves: exantema maculopapular, eritema fijo. Grave: DRESS, AGEP, SJS/NET Mediado por linfocitos T

DRESS: reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos; AGEP: pustulosis exantematosa generalizada aguda; SJS: síndrome de Stevens-Johnson; NET: necrólisis epidérmica tóxica. Adaptado de Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy* 2022; 77 (1): 1-16. doi: 10.1111/all.14984

Figura 2. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales.

cuentas aplicaciones. Las reacciones tardías aparecen en las primeras dos semanas de la infusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser leves a graves, incluso potencialmente mortales. El síntoma predominante es la erupción cutánea, seguido de afectación del sistema respiratorio y cardiovascular.¹³¹

Fisiopatología

La inmunogenicidad es la capacidad de estos fármacos para inducir una respuesta inmune contra el propio fármaco, dando lugar a anticuerpos anti-fármaco. Por esta razón, las reacciones inmediatas y retardadas pueden dividirse en reacciones mediadas y no mediadas por estos anticuerpos.¹³³

Diagnóstico

Se han reportado pruebas cutáneas positivas en pacientes con reacciones de hipersensibilidad a rituximab, anti-TNF y trastuzumab. De resultar negativas, pueden efectuarse pruebas intradérmicas. El estudio de Isabwe y colaboradores, en el que realizaron pruebas cutáneas para 10 anticuerpos monoclonales en 58 pacientes, reportó resultados positivos en el 41% de los casos, sobre todo en pacientes con fenotipo I. La prueba cutánea por punción positiva se asoció con mayor severidad de la reacción inicial.¹²⁹ Sin embargo, gran parte de las pruebas cutáneas no

están estandarizadas y se han realizado en pequeños grupos de pacientes, por lo que es imposible obtener valores de sensibilidad y especificidad.¹³⁴ El diagnóstico mediante pruebas *in vitro* de las reacciones de hipersensibilidad inmediatas confirma la respuesta inmune caracterizada por anticuerpos anti-fármaco. Diversos estudios demuestran una alta relación entre la detección de IgE sérica y la positividad de las pruebas cutáneas en anticuerpos monoclonales, aunque una limitante es la falta de estandarización de estos procedimientos. La sensibilidad del ImmunoCAP varía según el agente, por ejemplo la sensibilidad de cetuximab varía del 68 al 92 % y la especificidad del 90 al 92 % según la gravedad de la reacción de hipersensibilidad; mientras que la IgE antiinfluximab en ImmunoCAP tiene una sensibilidad del 26% y especificidad del 90%. Esto porque no todas las reacciones de hipersensibilidad a los biológicos son mediadas por IgE. La prueba de provocación por vía oral es el método de elección para el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad a anticuerpos monoclonales. Las pruebas diagnósticas para reacciones de hipersensibilidad tardía abarcan las pruebas de parche, pero su implementación se discute en pacientes con reacciones graves a medicamentos, por lo que en éstos es preferible llevar a cabo la prueba de transformación de linfocitos.¹³¹

Tratamiento

El objetivo es garantizar que el paciente pueda seguir consumiendo los fármacos de primera línea con seguridad. La desensibilización permite administrar de manera segura los medicamentos que causan las reacciones de hipersensibilidad, al proporcionar tolerancia inmunológica temporal.¹³¹

CONCLUSIONES

El diagnóstico de reacciones alérgicas a fármacos es desafiante y requiere un enfoque cuidadoso, sin importar qué medicamento específico esté implicado. El diagnóstico sigue siendo, en gran parte, clínico, con la ayuda de ciertas pruebas disponibles para algunas clases de fármacos.¹³⁵ **Figura 3**

Comprender la epidemiología de las reacciones adversas a medicamentos en general sigue siendo una prioridad de investigación futura. La desensibilización permite continuar con el tratamiento de primera línea, sin prescribir otra alternativa igualmente eficaz, o cuando éste aumenta la esperanza y calidad de vida de los pacientes.

Debe aumentar la investigación básica colaborativa en la fisiopatología para comprender mejor este complejo conjunto de enfermedades asociadas o inducidas por exposiciones a medicamentos mediadas y no mediadas inmunológicamente.

Agradecimientos

Agradecemos primeramente a Dios y a nuestras familias por ser parte fundamental de nuestra formación y desarrollo como especialistas, así como al Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia (periodo 2022-2023) y su comité académico por el apoyo brindado en este proyecto.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los procedimientos estuvieron de acuerdo con los reglamentos del comité de ética de investigación clínica pertinente y con los del Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

Financiamiento

No se recibió financiamiento para este trabajo.

REFERENCIAS

1. Pichler W, Hausmann O. Classification of drug hypersensitivity into allergic, p-i, and pseudo-allergic forms. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 171: 166-179. doi: 10.1159/000453265
2. Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, Buus S, et al. T cell-mediated hypersensitivity reactions to drugs. *Annu Rev Med* 2015; 66: 439-454.

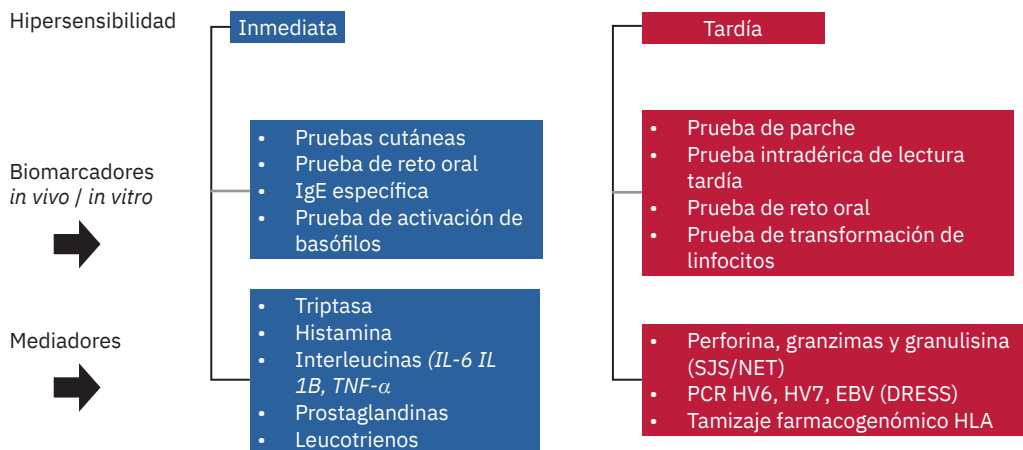


Figura 3. Biomarcadores y mediadores implicados en el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos.

IgE: inmunoglobulina E; IL-6: interleucina 6; IL-1B: interleucina 1 beta; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; DRESS: reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos; SJS: síndrome de Stevens-Johnson; NET: necrólisis epidérmica tóxica; PCR: proteína C Reactiva; HV6: herpes virus 6; HV7: herpes virus 7; EBV: virus Epstein Barr; HLA: antígeno leucocitario humano.

Adaptado: Leticia de las Vecillas Sánchez, Leila A. Alenazy, Marlene Garcia-Neuer and Mariana C. Castells. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1316

3. Bohm R, Cascorbi I. Pharmacogenetics and predictive testing of drug hypersensitivity reactions. *Front Pharmacol* 2016; 7: 396. doi: 10.3389/fphar.2016.00396
4. Kaumanns K, Kayser C, Paeschke N, et al. Medikationsfehler im Fokus der Forschung und Pharmakovigilanz. *Bulletin zur Arzneimittel-sicherheit* 2015; 6: 27-35.
5. Bohm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I. Drug hypersensitivity: diagnosis, genetics, and prevention. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 113: 501-12.
6. Bohm R, Cascorbi I. Pharmacogenetics and predictive testing of drug hypersensitivity reactions. *Front Pharmacol* 2016; 7: 396. doi: 10.3389/fphar.2016.00396
7. Vecillas-Sánchez L, Alenazy L, Garcia-Neuer M, Castells M. Drug hypersensitivity and desensitization: mechanisms and new approaches. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1316; doi: 10.3390/ijms18061316
8. Demoly P, et al. international consensus on drug allergy. *Eur J Allergy Clin Immunol* 2014; 69: 420-437.
9. Castells M, Khan D, Phillips E. Penicillin Allergy. *N Engl J Med* 2019; 381 (24): 2338-2351.
10. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Current Allergy and Asthma Rep* 2014; 14 (11): 476.
11. Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35 (6): 489-94.
12. Macy E, Poon K-Y T. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med* 2009; 122 (8): 778.e1-7.
13. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98 (4): 357-62.
14. Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, Mor O, et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatr* 2013; 131 (5): e1424-7.
15. Adkinson NF, Mendelson LM, Ressler C, Keogh JC. Penicillin minor determinants: History and relevance for current diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121 (5): 537-544.
16. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (2): S126-37.
17. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (1): 72-81.e1.
18. Macy E, Blumenthal KG. Are Cephalosporins Safe for Use in Penicillin Allergy without Prior Allergy Evaluation? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (1): 82-89.
19. Sousa B, Tarrío I, Blumenthal K, Araujo L, et al. Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147 (1): 296-308
20. Macy E, Vyles D. Who needs penicillin allergy testing? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121 (5): 523-529.
21. Simons RF, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong YB, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1
22. Tonson A, Michelet M, Eigenmann PA, Caubet JC. Natural History of Benign Nonimmediate Allergy to Beta-Lactams in Children: A Prospective Study in Retreated Patients After a Positive and a Negative Provocation Test. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (4): 1321-1326.
23. Gerace KS, Phillips E. Penicillin allergy label persists despite negative testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3 (5) :815-6.
24. Mullur J, Laidlaw TM. Aspirin allergy labeling after desensitization: education, communication, and patient safety. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 8 (10): 3629-3630.e1
25. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2020; 75 (3): 561-575.
26. Trinh H, Pham LD, Le KM, Park HS. Pharmacogenomics of Hypersensitivity to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Front Genet* 2021; 12: 647257. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.647257>
27. Holguín-Gómez LM, Vásquez-Ochoa LA, Cardona R. Angioedema. *Rev Alergia Méx* 2016; 63 (4): 373-384. doi: 10.29262/ram.v63i4.220.
28. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy* 2019; 74 (1): 28-39. <https://doi.org/10.1111/all.13599>
29. Lee Y, Shin YS, Park HS. New phenotypes in hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Current Opin Allergy Clinical Immunol* 2019; 19 (4): 302-307.
30. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Co-factors and comorbidities in patients with aspirin/NSAID hypersensitivity. *Allergol Immunopathol* 2017; 45 (6): 573-578.
31. Laidlaw TM, Cahil KN. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunology* 2017; 5 (3).
32. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, et al. EAA-CI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 469-480.
33. Wismol P, Putivoranat P, Buranapraditkun S, Pinnobphun P, et al. The values of nasal provocation test and basophil activation

- test in the different patterns of ASA/NSAID hypersensitivity. *Allergol Immunopathol* 2012; 40 (3): 156-163.
34. Niżankowska-Mogilnicka E, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-8.
 35. Myung-Shin K, et al. Flow Cytometry-Assisted Basophil Activation Test as a Safe Diagnostic Tool for Aspirin/NSAID Hypersensitivity. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4 (3): 137-42.
 36. Wismol P, Putivoranat P, Pinnobphun P, Ruxrungtham K, et al. The values of nasal provocation test and basophil activation test in the different patterns of ASA/NSAID hypersensitivity. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40 (3): 156-163.
 37. Wismol P. The values of nasal provocation test and basophil activation test in the different patterns of ASA/NSAID hypersensitivity. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40 (3): 156-163.
 38. Sehanobish E, Asad M, Barbi M, Porcelli SA, et al. Aspirin Actions in Treatment of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease. *Front Immunology* 2021; 12: 695815. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.695815>
 39. Stevens WW, Jerschow E, Baptist AP, Borish L, et al. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 147 (3): 827-844.
 40. Martin H, Barrett NA, Laidlaw T. Mepolizumab does not prevent all aspirin-induced reactions in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A case series. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 9 (3): 1384-1385. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.007>
 41. Alonso MD, Marcos C, Davila I, De la hoz B, et al. Hypersensitivity to trimethoprim. *Allergy* 1992; 47: 340-342
 42. Brackett C, Singh H, Block JH. Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group. *Pharmacother* 2004; 24 (7): 856-870.
 43. Tilles SA. Practical issues in the management of hypersensitivity reactions: sulfonamides. *South Med J* 2001; 94 (8): 817-24.
 44. Dibbern DA, Montanaro A. Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfur-containing drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 91-100; quiz 00-3, 11.
 45. Brackett CC, Singh H, Block HJ. Likelihood and Mechanisms of Cross-Allergenicity Between Sulfonamide Antibiotics and Other Drugs Containing a Sulfonamide Functional Group. *Pharmacotherapy* 2004; 24 (7): 856-870.
 46. Gigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986; 256: 3358-3363.
 47. Giles A, Foushee J, Lantz E, Gumina G. Sulfonamide Allergies. *Pharmacy (Basel)* 2019; 11; 7 (3): 132.
 48. Vílchez-Sánchez F, Loli-Ausejo D, Rodríguez-Mariblanca A, Montserrat-Villatoro J, et al. Lymphocyte transformation test can be useful for the diagnosis of delayed adverse reactions to sulfonamides. *Allergy* 2020; 75: 3267-3272.
 49. Gruchalla R, Sullivan T. Detection of human IgE to sulfamethoxazole by skin testing with sulfamethoxazole poly-L-tyrosine. *Allergy Clin* 1991; 88: 784-792.
 50. Nyfeler B, Pichler W. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:175-181
 51. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, et al. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *Immunol* 1995; 155: 462-472.
 52. Khan DA, Knowles SR, Shear NH. Sulfonamide Hypersensitivity: Fact and Fiction. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (7): 2116-23.
 53. Pyle RC, Butterfield JH, Volcheck GW, Podjasek JC, et al. Successful outpatient graded administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients without HIV and with a history of sulfonamide adverse drug reaction. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2 (1): 52-58.
 54. Villarreal-Gonzalez RV, Gonzalez-Diaz SN, Canel Paredes A, De Lira-Quezada CE, et al. Management of Hypersensitivity to Trimethoprim-Sulfamethoxazole with Ultra-Rapid Desensitization Protocol in HIV. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021; 32 (1): 66-68.
 55. Hernández-Morales R, Mancilla-Hernández M, et al. The efficacy and safety of two schemes of desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-positive patients. *Rev Alergia Méx* 2020; 67: 237-244.
 56. Kalangara J, Vanijcharoenkarn K, Lynde GC, et al. Approach to Perioperative Anaphylaxis in 2020: Updates in Diagnosis and Management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2021; 21: 4.
 57. Pfützner W, Knut Brockow. Perioperative drug reactions – practical recommendations for allergy testing and patient management. *Allergo J Int* 2018; 27: 126-129.
 58. Garvey LH, EBO DG, Merte PM, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* 2019; 74:1872-1884.
 59. Laguna JJ, Archilla J, Doña I, et al. Practical Guidelines for Perioperative Hypersensitivity Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018; 28 (4): 216-232.
 60. Misbah S, Krishna MT. Peri-Operative Anaphylaxis—An Investigational Challenge. *Front Immunol* 2019; 10: 1-7.

61. Volcheck GW, Hepner DL. Peri-Operative Anaphylaxis—An Investigational Challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 2134-2142.
62. Bech-Melchior BL, Heise-Garvey L. Investigation of perioperative hypersensitivity reactions: an update. *Curr Opin* 2020; 4: 338-345.
63. Bhole MV, Manson AL, Seneviratne SL. IgE-mediated allergy to local anaesthetics- separating fact from perception- a UK perspective. *Br J Anaesth* 2012; 108 (6): 903-11.
64. Figueiredo AC, Tavares GT. Safety of local anesthetics. *Ann Bras Dermatol* 2020; 95(1): 82-90
65. Trautman A, Goebeler M, Stoevesandt J. Twenty years experience with anaphylaxis-like reactions to local anesthetics: genuine allergy is rare. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 6: 2051-58.
66. Cuilenborg VR, Hermanides J, Bos E, et al. Perioperative approach of allergic patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2021; 35: 11-25.
67. Bina B, Hersh EV, Hilario M, et al. True Allergy to Amide Local Anesthetics: A Review and Case Presentation. *Anesth Prog* 2018; 65: 119-123.
68. Becker DE, Reed DL. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. *Anesth Prog* 2012 59:90-102.
69. Bahar E, Yoon H. Lidocaine: A Local Anesthetic, Its Adverse Effects and Management. *Medicina* 2021; 57: 782.
70. Epilepsy: a public health imperative. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
71. Kuyuku S, Caubet JC. Hypersensitivity Reactions to Antiepileptic Drugs in Children: Epidemiologic, Pathogenetic, Clinical, and Diagnostic Aspects. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (6): 1879-1891.
72. Mullan KA, Anderson A, Illing PT, Kwan P, et al. HLA associated antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. *HLA* 2019; 93: 417-435. doi:10.1111/tan.13530
73. Nadkarni S, Devinsky O. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Curr* 2005; 5 (5): 176-81.
74. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. *J Invest Dermatol* 2008; 128 (1): 35-44.
75. Mani R, Monteleone C, Schalock PC, Truong T, et al. Rashes and other hypersensitivity reactions associated with antiepileptic drugs: A review of current literature. *Seizure* 2019; 71: 270-278. doi: 10.1016/j.seizure.2019.07.015
76. Broyles DA, Banerji A, Castells M. Practical Guidance for the Evaluation and Management of DHR. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (9S): S3-S15. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.002
77. Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, Pompeu Y, et al. Fever, rash, and systemic symptoms: understanding the role of virus and HLA in severe cutaneous drug allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2 (1): 21-33. doi:10.1016/j.jaip.2013.11.005
78. Borrelli EP. Stevens[®]Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with antiepileptic drugs: An analysis of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Epilepsia* 2018; 59: 2318-2324.
79. Romano A. Hypersensitivity to Aromatic Anticonvulsants: In Vivo and In Vitro Cross Reactivity Studies. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3373-3381.
80. Elzagallaai AE, Knowles RS, Rieder JM, et al. Patch Testing for the Diagnosis of Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome. A Systematic Review. *Drug Saf* 2009; 32 (5): 391-408.
81. Santiago F, Goncalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis* 2010; 62 (1): 47-53.
82. Karami Z, Mesdaghi M, Karimzadeh P, Mansouri M, et al. Evaluation of Lymphocyte Transformation Test Results in Patients with Delayed Hypersensitivity Reactions following the Use of Anticonvulsant Drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 170: 158-162.
83. McPherson T, Exton LS, Biswas S, Creamer D, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol* 2019; 181: 37-54.
84. Seitz C. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: cross-reactivity with tricyclic antidepressant agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97 (5): 698-702.
85. Doña I, Bogas G, Salas M, Testera A, et al. Hypersensitivity Reactions to Multiple Iodinated Contrast Media. *Front Pharmacol* 2020; 11: 575437. doi: 10.3389/fphar.2020.575437
86. Umakoshi H, Nishihashi T, Shimamoto H, et al. Pharmacologic and nonpharmacologic interventions to prevent hypersensitivity reactions of non-ionic iodinated contrast media: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2020; 10: e033023. doi:10.1136/bmjopen-2019-033023.
87. Böhm I, Nairs K, Morelli NJ, Silva-Hasembacnk P, et al. Iodinated contrast media and alleged “iodine allergy”: an inexact leading to inferior radiologic management and adverse drug reactions. *Fortschr Röntgenstr* 2017; 189: 326-332.
88. Jo HG, Jeong K, Ryu, JY, Park S, et al. Fatal Events Associated with Adverse Drug Reactions in the Korean National Pharmacovigilance Database. *J Pers Med* 2022; 12: 5. https://doi.org/10.3390/jpm12010005.
89. Kosciuczuk U, Knapp P. What do we know about perioperative hypersensitivity reactions and what can we do to improve perioperative safety? *Ann Med* 2021; 53 (1): 1772-1778.
90. Wulf NR, Schmitz J, Choi A. Iodine allergy: Common misperceptions. *Am J Health Syst Pharm* 2021; 78: 781-793.

91. Schönmann C, Brockow K. Adverse reactions during procedures: hypersensitivity to contrast agents and dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 156-164.
92. Doña I, Bogas G, Salas M, Testera A, Moreno E, et al. Hypersensitivity Reactions to Multiple Iodinated Contrast Media. *Front Pharmacol* 2020; 11: 575437. doi: 10.3389/fphar.2020.575437
93. Schönmann C, Brockow K. Adverse reactions during procedures: hypersensitivity to contrast agents and dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 156-164.
94. Kim JH, Choi S, Lee YJ. Pharmacological prevention of delayed hypersensitivity reactions caused by iodinated contrast media. *World Allergy Org J* 2021; 14: 100561. <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100561>.
95. Stingeni L, Bianchi L, Tramontana M, Pigatto PD, et al. Skin tests in the diagnosis of adverse drug reactions. *G Ital Dermatol Venereol* 2020; 155: 602-21. doi: 10.23736/S0392-0488.20.06698-5.
96. Sánchez-Borges M, Aberer W, Brockow K, Celik GE, et al. Controversies in Drug Allergy: Radiographic Contrast Media. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 61-5.
97. Tasker F, Fleming H, McNeill G, Creamer D, et al. Contrast media and cutaneous reactions. Part 2: Delayed hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Clin Exper Dermatol* 2019; 44: 844-860.
98. Sánchez-Borges M, et al. Controversies in Drug Allergy: Radiographic Contrast Media. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 61-5.
99. Boyd B, Zamora AC, Castillo M. Managing Adverse Reactions to Contrast Agents. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2017; 25: 737-742. doi: 10.1016/j.mric.2017.06.008
100. World Health Organization. www.who.int/health-topics/cancer/overview
101. De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Principles and practice of Oncology. 11th ed. Wolter Kluwer Health Editor, 2018.
102. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1318-1328.e7.
103. Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects cytostatic drugs: symptoms, pathomechanisms, reexposure and desensitization. *Med Clin N Am* 2010; 94: 835-852.
104. Baldo BA, Pagani M. Adverse events to non-targeted and targeted chemotherapeutic agents. Emphasis on hypersensitivity responses. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 34: 565-596.
105. Tham EH, Cheng YJ, Tay MH, Alcasabas AP, et al. Evaluation and management of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic agents. *Postgrad Med J* 2015; 01: 145-150.
106. Kintzel PE. Prophylaxis for paclitaxel hypersensitivity reactions. *Ann Pharmacother* 2001; 30: 367-371.
107. Narta UK, Kanwar SS, Azmi W. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61 (3): 208-221.
108. Lee C, Gianos M, Klausermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 179-187.
109. Picard M, Pur L, Caiado J, et al. Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1154-1164.
110. Vanhaelen M, Duchateau J, Vanhaelen-Fastre R, Jaziri M. Taxanes in *Taxus Baccata* pollen: cardiotoxicity and/or allergenicity? *Planta Med* 2002; 68: 36-40.
111. Caiado J, Castells M. Presentation and diagnosis of hypersensitivity to platinum drugs. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 15-20. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0515-3>
112. Baird AG, Lawrence JR. Guidelines: is bigger better? A review of SIGN guidelines. *BMJ Open* 2014; 4: e004278. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004278>
113. Sambavisan K, Mahmoud S, Kokache A, et al. Hypersensitivity reactions to etoposide phosphate. *J Oncol Pharm Pract* 2014; 20: 158-160.
114. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 371-376.
115. Rutkowski K, Wagner A, Rutkowski R. Immediate hypersensitivity reactions to steroids and steroid containing medications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020; 20: 362-366.
116. Pagani M, Bavbek S, Durson AB, Bonadonna P, et al. Role of Skin Tests in the Diagnosis of Immediate Hypersensitivity Reactions to Taxanes: Results of a Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 7 (3): 990-997.
117. Caiado J, Picard M. Diagnostic Tools for Hypersensitivity to Platinum Drugs and Taxanes: Skin Testing, Specific IgE and Mast Cell/Basophil Mediators. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 451.
118. Pradelli J, Verdoire P, Boutros J, Frin AC, et al. Allergy Evaluation of Hypersensitivity to Platinum Salts and Taxanes: A Six-Year Experience. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 1658-1664.
119. Pasteur J, Favier L, Pernot C, et al. Low cross-reactivity between cisplatin and other platinum salts. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1894-1900.
120. Madrigal-Burgaleta R, Vazquez-Revuelta P, Marti-Garrido J, Lleonor R, et al. Importance of diagnostics prior to desensitization in new drug hypersensitivity: chemotherapeutics and biologicals. *Curr Treat Options Allergy* 2020; 7: 1-13. <https://doi.org/10.1007/s40521-020-00238-y>

121. Banerji A, Lax T, Guyer A, Hurwitz S, et al. Management of hypersensitivity reactions to carboplatin and paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 428-433.
122. Isabwe GA, García Neuer M, de las Vecillas L, et al. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142 (1): 159-170.
123. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-gamal Y, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organization J* 2020; 12: 100472.
124. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 321-333.
125. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2022; 77: 388-403.
126. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 497-504.
127. Berges-Gimeno MP, Carpio-Escalona LV, Longo-Muñoz F, Bernal-Rubio L, et al. Does Rapid Drug Desensitization to Chemotherapy Affect Survival Outcomes? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2020; 30 (4): 254-263. <https://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0425>
128. Fuenmayor J, Gamez-Hoyos R, Montaña RF. Anticuerpos monoclonales en el desarrollo del cáncer. *Terapia dirigida para tumores sólidos. Rev Venezol Oncol* 2013; 25 (4): 236-254.
129. Isabwe GAC, Neuer MG, de las Vecillas-Sanchez L, Lynch DM, et al. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 159-170.
130. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy* 2017; 72 (7): 1006-1021.
131. Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, Castells M, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy* 2021; 77: 39-54. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.14984>
132. Santos RB, Galvão VR. Monoclonal Antibodies Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017; 37 (4): 695-711. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jac.2017.07.003>
133. Garces S, Demengeot J. The immunogenicity of biologic therapies. *Curr Probl Dermatol* 2018; 53: 37-48.
134. Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity Reactions to Biological Drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24 (4): 212-225.
135. de las Vecillas-Sánchez L, Alenazy AL, Garcia-Neuer M, Castells CM. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1316.

Síndrome de hiper-IgM con afectación hepática temprana

Hyper-IgM syndrome with early liver involvement.

Kareli Guadalupe Coronado-Hernández,¹ Héctor Hugo Campos-Téllez,² Rosa María Cortés-Grimaldo,³ Ana Paola Macías-Robles,³ Carlos David Estrada-García,¹ Britza Barrios-Díaz,¹ Adriana Ramírez Nepomuceno,⁴ Marlén Barreto-Alcalá,⁴ David Esparza-Amaya,⁴ Hilda Lilian Carvajal-Alonso,⁵ Laura Berrón-Ruiz⁶

¹ Residente de primer año.

² Profesor titular de la sub-especialidad en Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

³ Médico de base.

⁴ Residente de segundo año.

⁵ Jefa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco.

⁶ Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 21-02-2022

Aceptado: 13-02-2023

Publicado: 19/04/2023

DOI: 10.29262/ram.v69i4.1091

Correspondencia

Kareli Guadalupe Coronado Hernández
kareli_gch@hotmail.com

ORCID

Kareli Guadalupe Coronado Hernández

0000-0002-0348-0199

Héctor Hugo Campos Téllez

0000-0002-8284-2927

Resumen

Introducción: El síndrome de hiper-IgM es un error innato de la inmunidad, caracterizado por un defecto en el cambio de isotipo de inmunoglobulina, con valores disminuidos de IgG, IgA e IgE, y concentraciones normales o elevadas de IgM. Predispone a procesos infecciosos en el sistema respiratorio y aparato gastrointestinal, además de enfermedades autoinmunes y neoplasias.

Reporte de caso: Paciente pediátrico de género masculino, de 5 años y 7 meses de edad, con antecedente de dos cuadros de neumonía (uno de estos grave) y diarrea crónica desde los 2 años. Neutropenia moderada persistente, disminución de la concentración de IgG y elevación de IgM. La citometría de flujo confirmó la ausencia de CD40L. Durante la evolución clínica tuvo afectación hepática temprana.

Conclusión: El síndrome de hiper-IgM predispone a daño hepático, por lo que se requiere la evaluación completa y el diagnóstico oportuno. El tratamiento antiinfeccioso activo y el control de la respuesta inflamatoria son factores decisivos para establecer el tratamiento del daño hepático.

Palabras clave: Síndrome de Hiper-IgM; daño hepático; error innato de la inmunidad; deficiencia de CD40L.



Ana Paola Macias Robles

0000-0003-14136526

Rosa María Cortés Grimaldo

0000-0001-7239-2603

Carlos David Estrada García

0000-0003-4246-0980

Britza Barrios Díaz

0000-0001-6166-241X

Adriana Ramírez Nepomuceno

0000-0001-9740-6071

Marlén Barreto Alcalá

0000-0002-9913-9410

David Esparza Amaya

0000-0002-4613-0906

Hilda Lilian Carvajal Alonso

0000-0002-5718-1389

Laura Berrón Ruiz

0000-0002-3290-8705

Abstract

Introduction: Hyper-IgM syndrome is an innate error of immunity in which there is a defect in change of isotype of immunoglobulins, with decreased values of IgG, IgA, and IgE, but normal or increased level of IgM. This predisposes to infectious processes at the respiratory and gastrointestinal levels, as well as autoimmune diseases and neoplasm.

Case report: A 5 year 7-month-old boy with a history of 2 pneumonias, one of them severe, and chronic diarrhea since he was 2 years old. Persistent moderate neutropenia decreased IgG and elevated IgM. Cytometry flow confirmed absence of CD40L. Clinical evolution with early hepatic involvement.

Discussion: Hyper-IgM syndrome predisposes to liver damage, so a complete evaluation is required as well as early diagnosis. Active anti-infective treatment and control of the inflammatory response are key to the treatment of liver damage.

Key words: Hyper-IgM syndrome; Liver damage; Innate error of immunity; Deficiency of CD40L.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hiper-IgM es una enfermedad perteneciente a la familia de errores innatos de la inmunidad, identificados por primera vez a inicios de la década de 1960 por Rosen y sus colaboradores. La transmisión hereditaria suele estar ligada al cromosoma X (65-70%), pero se han encontrado formas de transmisión autosómicas recesivas y dominantes.¹

En la forma ligada al cromosoma X se ha identificado una mutación genética en el gen CD40L, Xq26.3.27.1, que inhibe la expresión normal del ligando CD40 por activación de los linfocitos T CD4+. Esta deficiencia evita la interacción de las células con los linfocitos B portadores del receptor CD40, que normalmente inicia la vía de señalización para el cambio de isotipo de inmunoglobulina y funciones relacionadas de las células B.^{2,3}

La recombinación de cambio de clase de inmunoglobulina es un proceso en el que las células B maduras productoras de IgM e IgD pueden secretar una clase diferente de anticuerpos, por ejemplo: IgG, IgA o IgE.⁴ Los pacientes manifiestan concentraciones séricas notablemente disminuidas de IgG, IgA e IgE, y

normales o elevadas de IgM.² Son susceptibles a infecciones recurrentes, prolongadas y oportunistas, además de neutropenia, enfermedades autoinmunes y cáncer (particularmente de hígado o vía biliar).^{1,3,5}

La autoinmunidad puede incluir trombocitopenia inmune, anemia hemolítica, nefritis, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis autoinmune, artritis seronegativa, hipotiroidismo y lupus eritematoso discoide.⁶

Las infecciones por *Cryptosporidium* suelen asociarse con colangitis esclerosante ascendente, cirrosis, colangiopatía y neoplasias gastrointestinales, lo que resulta en insuficiencia hepática y requerimiento de trasplante hepático.³

Desde el punto de vista histórico, el diagnóstico de síndrome de hiper-IgM se establece con la sospecha clínica, antecedentes familiares, determinación de las concentraciones de inmunoglobulinas y exclusión de otras formas de inmunodeficiencia. Sin embargo, debido a la heterogeneidad genética y clínica encontrada, se requiere la confirmación del diagnóstico mediante la secuenciación de genes, pero la prueba es costosa y no se encuentra disponible en la mayor parte de las

instituciones. O'Gorman y su grupo describieron un ensayo de inmunofluorescencia por citometría flujo capaz de detectar la expresión deficiente del ligando CD40 (CD154), y encontraron que puede regular a la alza y medir el flujo citométricamente en los linfocitos de sangre periférica después de la estimulación *in vitro* con 12-miristato de forbol 13 acetato (PMA) e ionomicina, seguido del marcaje con el anticuerpo monoclonal anti-CD154 fluorescente.^{7,8}

Reporte de caso

Paciente pediátrico de género masculino, de 5 años y 7 meses de edad, originario de Morelia, Michoacán, sin antecedentes heredofamiliares de importancia para el padecimiento actual; antecedentes médicos: onfalorrexia a los 15 días de vida extrauterina y absceso cutáneo por la aplicación de la vacuna de Bacilo de Calmette y Guérin (BCG). A los 2 años fue diagnosticado con epilepsia focal de origen desconocido y recibió tratamiento con valproato de magnesio; evolucionó a hipotiroidismo secundario por el fármaco anticomicial; a los 5 meses tuvo neumonía grave, requirió intubación orotraqueal por 30 días. A los 3 años manifestó un segundo cuadro de neumonía, con lo que inició el ingreso repetido al servicio de Urgencias por cuadros de broncoespasmo y, además, diarrea cónica desde los 2 años.

A los 4 años de edad fue enviado al servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Guadalajara, Jalisco, para la atención de los episodios de sibilancias y tratamiento de rinitis crónica. A su ingreso, los estudios de laboratorio informaron: citometría hemática con neutropenia moderada (desde 670 hasta 930 neutrófilos), eosinofilia de 1400 (18.7%), y tres

determinaciones de inmunoglobulinas séricas con IgG por debajo de los valores de referencia para la edad del paciente, y concentración elevada de IgM. **Cuadro 1**

La tomografía computada pulmonar de alta resolución mostró un patrón en vidrio despulido y bronquiectasias; la broncoscopia informó: hipersecreción bronquial y mucosa granular, sin aislamiento del germen en lavado bronqueoalveolar.

Con base en la evolución clínica y los resultados de laboratorio se estableció el diagnóstico de síndrome de hiper-IgM. Se inició tratamiento con inmunoglobulina IV a dosis de sustitución; sin embargo, durante la segunda aplicación tuvo reacción adversa leve, por lo que se sustituyó la administración a vía subcutánea.

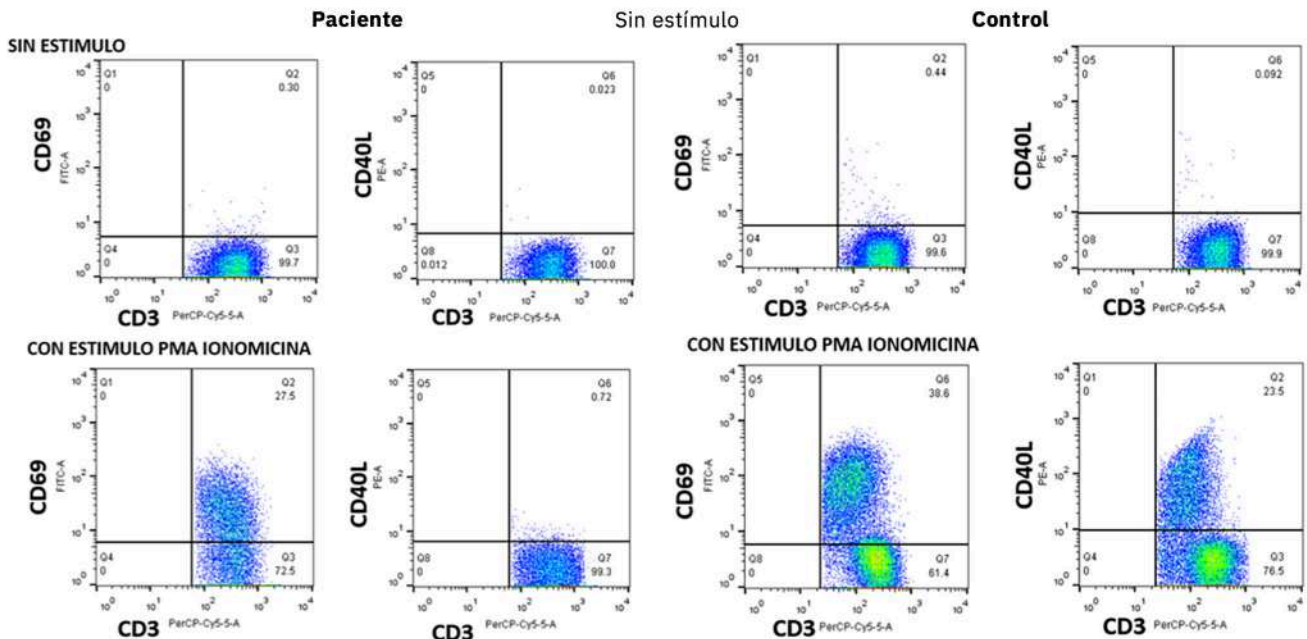
La citometría de flujo reportó: alteración de la expresión de CD40L en células T activadas con PMA/ionomicina, con adecuada expresión de CD69 luego de la activación *in vitro* (**Figura 1**), con diagnóstico sugerente de acuerdo con los criterios de ESID⁹ (European Society for Immunodeficiencies). Basándonos en los criterios ESID, es un probable diagnóstico. **Cuadro 2**

Durante la evolución del paciente se informaron: transaminasemia con patrón colestásico (GGT 2368 U/L, TGP 360 U/L, TGO 596 U/L, BT 1.19 mg/dL, BD 0.93 mg/dL, BI 0.26 mg/dL, FA 2861 U/L), con sospecha de colangitis esclerosante; hasta el momento se ha descartado autoinmunidad con anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado y riñón (anti LKM-1), y anticuerpos antinucleares (ANAs) negativos, además de infección secundaria por virus hepatotropos. La colangiografía reportó: alteración en la intensidad del parénquima hepático en los segmentos II, III, IV V y VII relacionado con hepatopatía crónica de la vía biliar, intra y extrahepática, sin identificación de zonas de estenosis ni dilataciones. Se observó dilatación de la vena porta y de las ramas principales, debido al sig-

Cuadro 1. Estudios de laboratorio

Estudios de laboratorio	Fecha							
	Nov/20	Feb/21	Jun/21	Jul/21	Jul/21	Ago/21	Oct/21	
Neutrófilos (1500-5900 cel/ μ L)	670	1180	858	930	Inicio del tratamiento con inmunoglobulina	-	7490	8450
IgG (480-900 mg/dL)	-	320	< 270	< 270		363	432	978
IgM (54-153 mg/dL)	-	206	212	313		177	-	194.4

Se muestran las determinaciones de inmunoglobulinas séricas y la concentración de neutrófilos del paciente, antes y después de iniciar el tratamiento con inmunoglobulina.



Acetato de miristato e ionomicina; se observa la expresión de CD40L en los linfocitos T del control y ausencia de expresión en el paciente.

Figura 1. Citometría de flujo CD40L.

Cuadro 2. Criterios de ESID

Diagnóstico definitivo

Paciente de género masculino con concentración sérica de IgG inferior en al menos 2 DE a la normal para su edad y uno de los siguientes factores:

1. Mutación en el gen CD40L
2. Primos, tíos o sobrinos maternos con diagnóstico confirmado de XHIM

Diagnóstico probable

Paciente varón con concentración sérica de IgG al menos 2 DE por debajo de la normal para la edad y los siguientes criterios:

1. Concentración normal de células T proliferación normal de células T a mitógenos
2. Concentración normal o elevado de células B pero sin anticuerpos IgG específicos de antígeno
3. Infecciones bacterianas recurrentes en los primeros 5 años de vida
 - Infección por *pneumocystis carinii* durante el primer año de vida
 - Neutropenia
 - Diarrea relacionada con *Cryptosporidium*
 - Colangitis esclerosante
 - Anemia aplásica inducida por parvovirus
4. Ausencia de tinción de la superficie celular con el ligando CD40 en las células CD4+ activadas, elevada mediante la unión al CD40 soluble o al anticuerpo monoclonal contra el ligando CD40

Diagnóstico posible

Paciente varón con concentración sérica de IgG al menos 2 DE por debajo de lo normal para la edad, Concentración normal de linfocitos T y linfocitos B y una o más de las siguientes características:

1. Concentración sérica de IgM al menos 2 DE por encima de lo normal para la edad
2. Infección por *pneumocystis carinii* durante el primer año de vida
3. Anemia aplásica inducida por parvovirus
4. Diarrea relacionada con *Cryptosporidium*
5. Enfermedad hepática grave (*colangitis esclerosante*)

no directo de hipertensión portal. El ultrasonido Doppler hepático no mostró alteraciones.

Hoy día se encuentra sin datos de respuesta inflamatoria sistémica, con disminución de la tos, sin infecciones recientes ni evacuaciones diarreicas. Recibe tratamiento con inmunoglobulina por vía subcutánea, en dosis de 270 mg/kg/quincenal; profilaxis con azitromicina; terapia pulmonar con budesonide-formoterol y bromuro de ipratropio-salbutamol. La inmunoterapia específica (ITE) mediante pruebas cutáneas a aeroalérgenos resultaron positivas; hasta la fecha, el paciente continúa en tratamiento por la afectación hepática y se encuentra en protocolo de trasplante de células madre hematopoyéticas en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI.

Discusión

Los pacientes con síndrome de hiper-IgM suelen manifestar síntomas clínicos en los primeros 2 años de vida, y son susceptibles a infecciones bacterianas y oportunistas recurrentes. La vía respiratoria es la más frecuentemente afectada,¹ como sucedió con nuestro paciente.

Las infecciones gastrointestinales son la segunda característica clínica más frecuente. La diarrea crónica acuosa suele originarse por una infección relacionada con *Cryptosporidium parvum*, que puede evolucionar a colangitis esclerosante, porque las células del epitelio biliar normalmente expresan CD40L frente a estímulos inflamatorios crónicos, y de esta forma generan un proceso efectivo de protección en contra del patógeno. Aunque nuestro paciente tuvo diarrea, hasta el momento no se ha aislado el agente infeccioso¹⁰ ni detectado autoanticuerpos contra estructuras hepáticas o virus hepatotropos. La colangiografía reportó datos de hepatopatía crónica; la vía biliar hepática muestra morfología conservada, sin zonas de estenosis ni dilataciones; sin embargo, debido a los hallazgos descritos, continúa en seguimiento médico.

Rodríguez y sus colaboradores informaron daño hepático en el 50% de la cohorte de pacientes con síndrome de hiper-IgM.¹¹ Algunos estudios demuestran que el hígado tiene función importante en la regulación del equilibrio inmunológico. A medida que avanza la enfermedad, el daño hepático puede evolucionar a

colangitis esclerosante, incluso a colangiocarcinoma, porque el defecto de CD40L puede provocar inflamación crónica que precede a una enfermedad autoinmune y posteriormente genera alguna neoplasia.^{8,10}

Debido a la asociación entre el síndrome de hiper-IgM y la afección hepática, durante el diagnóstico diferencial debe descartarse alguna lesión en esta zona, mediante pruebas de función hepática y estudios de imagen, y en todos los casos deberán excluirse procesos autoinmunes e infecciosos.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico temprano, tratamiento antiinfeccioso activo y control de la respuesta inflamatoria son factores decisivos en el protocolo de pacientes con daño hepático asociado y síndrome de hiper-IgM. El trasplante de células madre hematopoyéticas oportuno confiere una supervivencia mayor, porque previene la manifestación de enfermedades hepáticas.⁸

REFERENCIAS

1. Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, et al. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol* 2019; 198: 19-30. doi: 10.1016/j.clim.2018.11.007
2. Freyer DR, Gowans LK, Warzynski M, et al. Flow cytometric diagnosis of X-linked hyper-IgM syndrome: application of an accurate and convenient procedure. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26 (6): 363-70. doi: 10.1097/00043426-200406000-00006
3. França TT, Barreiros LA, Al-Ramadi BK, et al. CD40 ligand deficiency: treatment strategies and novel therapeutic perspectives. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15 (5): 529-540. doi: 10.1080/1744666X.2019.1573674
4. de la Morena MT. Clinical Phenotypes of Hyper-IgM Syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4 (6): 1023-1036. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.013
5. Fuleihan RL. The hyper IgM syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1 (5): 445-50. doi: 10.1007/s11882-001-0030-6
6. Barbouche MR, Chen Q, Carbone M, et al. Comprehensive review of autoantibodies in patients with hyper-IgM syndrome. *Cell Mol Immunol* 2018; 15 (6): 610-617. doi: 10.1038/cmi.2017.140
7. Bhushan A, Covey LR. CD40:CD40L interactions in X-linked and nonX-linked hyper-IgM syndromes. *Immunol Res* 2001; 24: 311-324. doi: 10.1385/IR:24:3:311

8. Wang TJ, Wu LF, Chen J, et al. X-linked hyper-IgM syndrome complicated with interstitial pneumonia and liver injury: a new mutation locus in the CD40LG gene. *Immunol Res* 2019; 67 (4-5): 454-459. doi: 10.1007/s12026-019-09098-4
9. Abinun M, Albert M, Cohen S, Buckland M, Bustamante J, Cant A, et al. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID. 2019. <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>.
10. Rodríguez C, Carrión F, Marinovic MA, et al. Síndrome de hiper-IgM asociado a colangitis esclerosante y neoplasia vesicular: caso clínico [X-linked hyper-IGM syndrome associated to sclerosing cholangitis and gallbladder neoplasm: clinical case]. *Rev Med Chil* 2003; 131 (3): 303-8.
11. Rodrigues F, Davies E, Harrison P, McLaughlin J, Karani J, Portmann B, et al. Liver disease in children with primary immunodeficiencies. *J Pediatr* 2004; 145: 333-9.

Infección por bacilo de Calmette-Guérin y enfermedad granulomatosa crónica por nuevas variantes patogénicas del gen *NCF2* en la etnia maya. Reporte de dos casos

Bacillus Calmette-Guérin infection and chronic granulomatous disease due to new pathogenic variants in the *NCF2* gene in the Mayan ethnic group. Report of two cases.

Ana Karen Peñafiel-Vicuña,^{1,2} Rogelio Guzmán-Cotaya,³ Anelena González Reynoso,⁴ Adolfo Gonzalo Palma-Chan,⁴ Ricardo Baeza-Bastarrachea,⁵ Sheryl A. García-Ruelas,^{1,6} Ángeles Costta-Michuy,² Cielo Razo-Requena,¹ Ximena León-Lara,⁷ Sara Espinosa-Padilla,¹ Francisco Espinosa-Rosales,⁸ Jacinta Bustamante,⁹ Lizbeth Blancas-Galicia¹

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

² Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito, Ecuador.

³ Chavitos Clinic, Mérida, México.

⁴ Departamento de Infectología Pediátrica, Hospital General Agustín O'Horán, Mérida Yucatán.

⁵ Clínica Pigiüi, Ciudad de México, México.

⁶ Departamento de Genética, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

⁷ Instituto de Inmunología, Escuela de Medicina de Hannover, Hannover, Alemania.

⁸ Fundación Mexicana para Niños con Inmunodeficiencias, Ciudad de México, México.

⁹ Laboratorio de Genética Humana de Enfermedades Infecciosas (GHMI), INSERM 1163, París, Francia.

Recibido: 05-07-2022

Aceptado: 13-02-2023

Publicado: 19/04/2023

DOI: 10.29262/ram.v69i4.1145

Correspondencia

Lizbeth Blancas Galicia
blancas.lizbeth@gmail.com
Rogelio Guzmán-Cotaya
Rgc_potter@hotmail.com

Resumen

Introducción: La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad, se caracteriza por una susceptibilidad a padecer infecciones bacterianas y fúngicas y a una falta de regulación inflamatoria sistémica. Las variantes patogénicas en el gen *CYBB* se transmiten con un patrón de herencia ligada al X; mientras que las variantes patogénicas presentes en los genes *EROS*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF4* o *CYBA* se transmiten con un patrón de herencia autosómico recesivo.

Objetivos. Describir las características clínicas, inmunológicas y genéticas de dos pacientes con EGC e infección por BCG.

Métodos: En neutrófilos de sangre periférica se midió la producción de H₂O₂ y la expresión de las subunidades de la NADPH oxidasa. La detección de las variantes patogénicas fue por secuenciación Sanger del gen *NCF2*. La información clínica fue extraída de los expedientes por los médicos tratantes.

Resultados: Presentamos a dos lactantes masculinos de dos familias no relacionadas de la etnia maya, con EGC e infección por la vacuna de BCG. Se identificaron tres diferentes variantes patogénicas en el gen *NCF2*; por un lado, c.304 C>T (p.Arg102*) ya reportada, por otro lado, c.1369 A>T (p.Lys457*) y c.979 G>T (p.Gly327*) no reportadas.

Conclusiones: En pacientes con infección micobacteriana por BCG debemos sospechar en un error innato de la inmunidad, como la EGC. El diagnóstico de EGC se realiza a través de la detección de una falta de producción de radicales libres en los neutrófilos. Los pacientes reportados tuvieron variantes patogénicas en el gen *NCF2*, dos de ellas no han sido reportadas previamente en la literatura.

Palabras clave: *NCF2*, p67^{phox}, enfermedad granulomatosa crónica, BCG, tuberculosis, Maya.



ORCID

Ana Karen Peñafiel-Vicuña

0000-0002-3496-2633

Rogelio Guzmán Cotaya

0000-0002-7248-6981

Anelena González Reynoso

0000-0003-2475-2322

Adolfo Gonzalo Palma Chan

0000-0001-6957-2902

Ricardo Baeza Bastarrachea

0000-0003-1729-3818

Sherel Amelia García Ruelas

0000-0002-5049-5684

Ángeles Costta Michuy

0000-0003-3336-4954

Cielo Razo Requena

0000-0003-3292-6636

Ximena León Lara

0000-0002-8087-9419

Sara Espinosa Padilla

0000-0003-4859-3151

Francisco Espinosa Rosales

0000-0002-7629-1647

Jacinta Bustamante

0000-0002-3439-2482

Lizbeth Blancas Galicia

0000-0002-3861-8864

Abstract

Introduction: Chronic granulomatous disease (CGD) is an inborn error of immunity, characterized by abnormal susceptibility to bacterial and fungal infections and a lack of systemic inflammatory regulation. Pathogenic variants in the *CYBB* gene are transmitted in an X-linked pattern of inheritance; while the pathogenic variants present in the *EROS*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF4*, or *CYBA* genes are transmitted with an autosomal recessive inheritance pattern.

Objectives: To describe the clinical, immunological, and genetic characteristics of two patients with CGD and BCG infection.

Methods: In peripheral blood neutrophils, H₂O₂ production and the expression of NADPH oxidase subunits were measured. Detection of pathogenic variants was by Sanger sequencing of the *NCF2* gene. The clinical information was extracted from the records by the treating physicians.

Results: We present two male infants from two unrelated families of Mayan ethnicity, with CGD and BCG vaccine infection. Three different pathogenic variants in the *NCF2* gene were identified; on the one hand, c.304 C>T (p.Arg102*) has already been reported, on the other hand, c.1369 A>T (p.Lys457*) and c.979 G>T (p.Gly327*) not reported.

Conclusions: In patients with mycobacterial infection with BCG, we should suspect an inborn error of immunity, such as CGD. The diagnosis of CGD is made through the detection of a lack of radical oxygen species in neutrophils. The reported patients had pathogenic variants in the *NCF2* gene, two of which have not been previously reported in the literature.

Key words: *NCF2*, p67^{phox}, chronic granulomatous disease, BCG, tuberculosis, Mayan.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad caracterizado por la disfunción de los fagocitos para producir especies reactivas de oxígeno. La causa radica en un deterioro funcional del complejo enzimático NADPH oxidasa y de la chaperona Eros.¹ El complejo está conformado por cinco subunidades (p22^{phox}, p40^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox} y gp91^{phox}). El gen *CYBB* codifica para subunidad gp91^{phox}, sus variantes patogénicas se transmiten con una herencia recesiva ligada al X. Los genes *EROS*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF4* o *CYBA* codifican para Eros, p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox}, p22^{phox} respectivamente, sus variantes patogénicas se transmiten con un patrón de herencia autosómica recesiva. Las variantes patogénicas en

los genes *CYBB* y *NCF1* son la causa más frecuente de EGC; *NCF2* es el gen menos frecuentemente asociado a EGC. La ausencia de especies reactivas de oxígeno tiene como consecuencia una falta en la regulación de las diferentes vías de inflamación y una falla en la destrucción de determinados microorganismos.^{2,3} Los pacientes afectados tienen inflamación granulomatosa y una mayor susceptibilidad genética a infecciones fúngicas y bacterianas (incluyendo las micobacterias como *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium bovis*–Bacilo de Calmette y Guérin [BCG]).⁴⁻⁶ Los microorganismos que infectan a los pacientes con EGC pueden variar entre las diferentes regiones geográficas, por ejemplo, en Europa y Estados Unidos de Norte América las infecciones micobacterianas son

raras; sin embargo, en Latinoamérica son frecuentes (7, 8). Presentamos dos lactantes de dos familias no relacionadas de la etnia Maya con EGC e infección por BCG; las variantes patogénicas responsables de la enfermedad se hallaron en *NCF2*, hasta donde es de nuestro conocimiento, dos de ellas no se han descrito previamente en la literatura.

PACIENTES Y MÉTODOS

Métodos. Previo a la firma de consentimientos, se procedió a la extracción de sangre periférica de pacientes y controles sanos en Mérida, Yucatán; las muestras se enviaron por paquetería a temperatura ambiente y se procesaron 24 horas después de su toma. Se realizó la medición de peróxido de hidrógeno en neutrófilos de sangre periférica por la técnica de 1,2,3 dihidrorrodamina usando como estímulos forbol 12-miristato-13 acetato y zimósán opsonizado, según el protocolo descrito previamente (4). Se realizó la medición intracelular de las diferentes subunidades de la enzima NADPH oxidasa en neutrófilos de sangre periférica usando citometría de flujo, según el protocolo

descrito previamente.⁴ La extracción de ADN se realizó usando el equipo comercial AxyPred™ Blood genomic DNA miniprep kit. La amplificación y la secuenciación Sanger de los diferentes exones del gen *NCF2* se realizó según el protocolo descrito anteriormente.⁴

Paciente I. Lactante masculino de dos años, unigénito, ambos padres no son consanguíneos y pertenecen a la etnia maya de la comunidad Akil, Yucatán (**Figura 1**). El paciente I recibió la vacuna de BCG al nacer; a los 10 meses de vida presentó gastroenteritis infecciosa aguda que requirió hospitalización durante dos semanas, en el coprocultivo se aisló *Salmonella* spp. Seis meses después reingresó, el diagnóstico fue una gastroenteritis y fiebre, recibió inicialmente amikacina y clindamicina sin respuesta terapéutica. Durante el abordaje diagnóstico se detectó una adenopatía axilar derecha (20 x 20 mm), su estudio histopatológico mostró una linfadenitis crónica granulomatosa con células gigantes de tipo Langerhans y necrosis caseosa; la prueba intradérmica de tuberculina (PPD) fue positiva (10 mm) a las 48 horas (consideramos que los pacientes vacunados con BCG pueden presentar un resultado falso positivo.⁹ Se concluyó que el paciente cursaba una infección micobacteriana ganglionar y se inició isoniazida, etambutol, rifampicina y pirazinamida (la mezcla de los cuatro medicamentos se comercializa en México en una tableta con el nombre de DOTBAL; en el mercado no está disponible una presentación sin pirazinamida para tratar la infección por BCG).

Durante su hospitalización el paciente persistió febril, se continuó el abordaje diagnóstico y se aisló *Serratia marcescens* en secreción bronquial, así que se decidió suspender los antifímicos y se agregó meropenem; sin embargo no hubo mejoría, así que se solicitó una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax (simple y contrastada) que evidenció imágenes de consolidación parenquimatosa en los lóbulos tercio medio y superior de pulmón derecho, sugestivas de infección fúngica; por lo anterior se administró anfotericina B durante tres semanas, observando una respuesta clínica favorable. Dos meses después de su ingreso, el paciente se egresó a su domicilio con profilaxis antimicrobiana con trimetoprima / sulfametoxazol e itraconazol.

Ante las múltiples infecciones graves que no mejoraban con los antimicrobianos se consideró descartar un error innato de la inmunidad (también conocidos

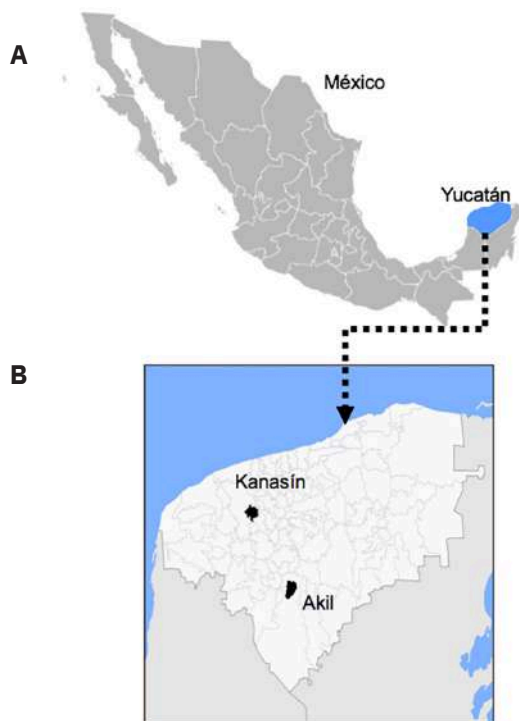


Figura 1. Ubicación de las localidades de origen de los casos clínicos. **A)** Mapa del estado de Yucatán. **B)** Municipios de Kanasin y Akil, Yucatán.

como inmunodeficiencias primarias). La inmunidad humoral se evaluó midiendo inmunoglobulinas séricas IgA 82.9 mg/dL (14–106), IgG 1500 mg/dL (345–1213) e IgM 302 mg/dL (43–1739); el valor de IgG se halló por arriba del valor normal. La fagocitosis se evaluó a través de la medición del estallido respiratorio en los neutrófilos, los resultados se describen abajo.

Paciente II. Lactante masculino de 1 año 8 meses de edad, hijo de padres no consanguíneos, pertenecientes a la etnia maya de la comunidad Kanasín (**Figura 1**); su hermano primogénito falleció al año de vida con el diagnóstico de tuberculosis diseminada. El paciente II recibió la vacuna de BCG al nacer; a los 10 meses de edad fue evaluado en el hospital por presentar fiebre, a la exploración física se encontró retraso en la cicatrización en el sitio de la aplicación de la vacuna de BCG, crecimiento ganglionar axilar derecho (15 x 15 mm) y cervical izquierdo (2 x 2 mm). La prueba de tuberculina (PPD) fue positiva (13 mm). La TAC toracoabdominal simple y contrastada mostró imágenes de consolidación apical posterior de lóbulo superior izquierdo del pulmón con un área de cavitación central, engrosamientos centrolobulillares e

imagen en vidrio despulido en segmentos inferiores; además aumento de volumen de los ganglios linfáticos paratraqueales, mesentéricos, pélvicos e inguinales; el ganglio axilar derecho de 15 x 16 mm de aspecto necrótico. Posteriormente, se le realizó una broncoscopia; el análisis del líquido recuperado del lavado broncoalveolar, por un lado, mostró lesiones endobronquiales caseosas compatibles con infección por micobacterias, y por otro lado, se detectó el complejo *M. tuberculosis* (Xpert MTB/RIF). Con base a los hallazgos clínicos, microbiológicos y radiológicos se diagnosticó una infección diseminada por micobacterias, probablemente por BCG; Se inició el tratamiento antifímico con isoniazida, etambutol, rifampicina y pirazinamida (DOTBAL). A los 15 meses de vida, presentó artritis séptica en rodilla derecha y una prueba de PCR positiva para el complejo *M. tuberculosis* en líquido articular, por lo que se reinició la fase intensiva del tratamiento antifímico y administró ciprofloxacino por 14 días; sin embargo, la rodilla derecha

aumentó de volumen, la artrocentesis permitió salida pus, se escaló la terapia antimicrobiana con meropenem por 14 días con una respuesta fue satisfactoria. El paciente se egresó a su domicilio con

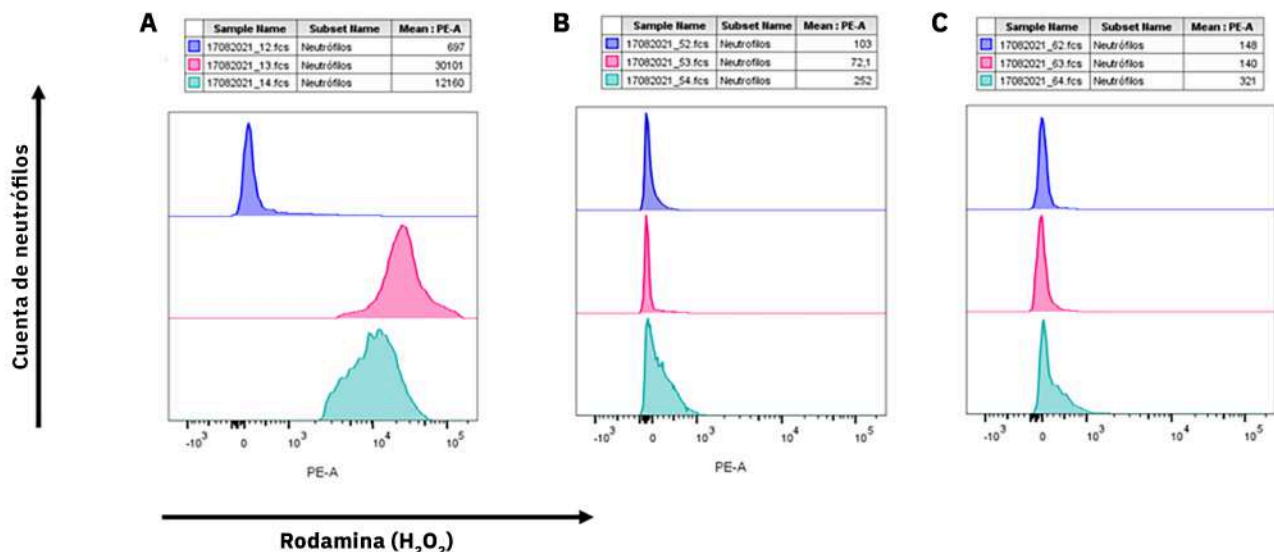


Figura 2. Análisis de la producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en neutrófilos de sangre periférica, mediante la técnica 1,2,3 dihidro-rodamina (DHR). Los histogramas sin estimulación se muestran en color gris-morado, con estimulación de forbol-12-miristato-13-acetato (PMA) en rosa, y con estimulación con zimosán en turquesa. **A)** Control sano, con incremento de rodamina posterior a la estimulación con PMA y zimosán. **B y C)** Casos 1 y 2 sin aumento en la producción de rodamina después de la estimulación con PMA y zimosán.

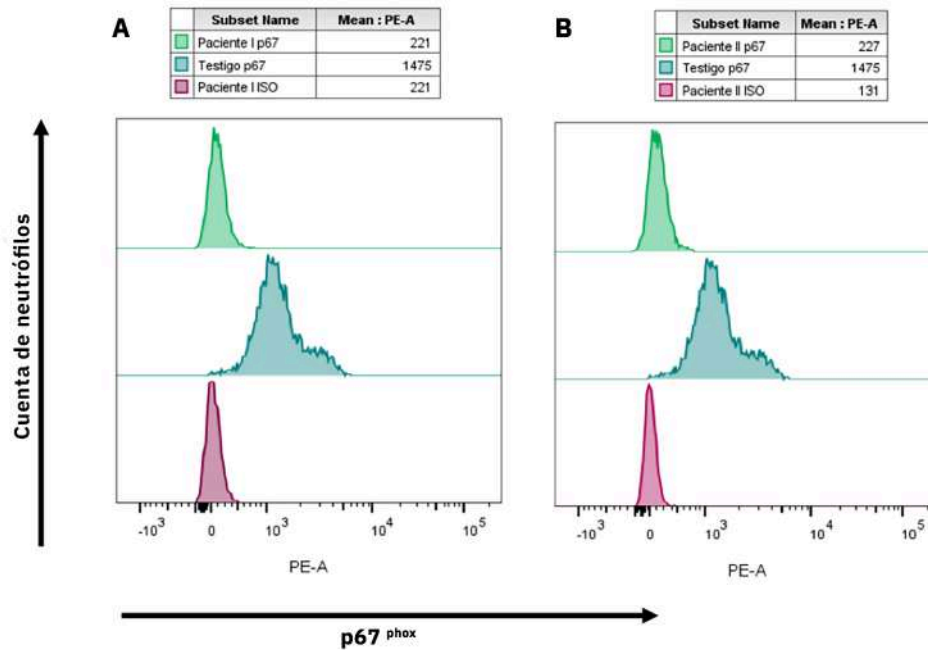


Figura 3. Análisis de la subunidad p67phox en neutrófilos de sangre periférica, a través de tinción intracelular por citometría de flujo. Los histogramas representan, en verde, neutrófilos sin tinción; en turquesa (testigo) y en púrpura (paciente) neutrófilos teñidos con anti-p67phox. **A)** Caso 1 versus control sano. **B)** Caso 2 versus control sano. Ambos pacientes no mostraron incremento en la intensidad media de fluorescencia en ficoeritrina (PE) versus testigo.

el tratamiento antifímico en fase de sostén y la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol e itraconazol. Debido al antecedente de un hermano finado por tuberculosis diseminada y a las infecciones graves se sospechó que el paciente podría cursar con un error innato de la inmunidad.² Se evaluó la fagocitosis, los resultados se muestran a continuación.

RESULTADOS

Estudio molecular de los pacientes

La evaluación del estallido respiratorio se evaluó a través la técnica de oxidación de dihidrorrodamina, ambos pacientes no produjeron peróxido de hidrógeno (**Figura 2**), confirmando así el diagnóstico de EGC. Procedimos a medir las diferentes subunidades del complejo enzimático NADPH oxidasa (p22^{phox}, p40^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox}, gp91^{phox}) en los neutrófilos; ambos pacientes mostraron una ausencia de la proteína p67^{phox} (**Figura 3**). El resto de las subunidades NADPH oxidasa evaluadas fueron normales (datos no incluidos en la figura). Posteriormente, se procedió a amplificar y a secuenciar los exones codificantes del gen *NCF2*. En el paciente I se demostraron dos variantes patogénicas diferentes en cada uno de los alelos (heterocigotas compuestas) la primera en el exón 4, c.304 C>T (p.Arg102*) y la segunda en el exón 11, c.979 G>T

(p.Gly327*). La madre fue portadora de la variante patogénica c.304 C>T y no contamos con el ADN paterno (**Figura 4 y 5**). En el paciente II se demostraron dos variantes patogénicas diferentes en cada uno de los alelos (heterocigotas compuestas) la primera en el exón 11, c.979 G>T (p.Gly327*) y la segunda en el exón 15, c.1369 A>T (p.Lys457*); ambos padres fueron portadores de una de las variantes patogénicas en estado heterocigoto, el padre c.979 G>T y la madre c.1369 A>T (**Figura 4 y 5**). De las tres variantes patogénicas halladas en el gen *NCF2*, c.304C>T ya fue descrita,¹⁰ sin embargo, c.979 G>T y c.1369 A>T aún no. No realizamos estudios funcionales del estallido respiratorio en la madre del paciente I, ni en los padres del paciente II, debido que ya se ha descrito que los portadores heterocigotos de variantes patogénicas en *NCF2* no presentan alteraciones celulares *in vitro*.¹¹

DISCUSIÓN

Hasta donde es de nuestro conocimiento, estos son los primeros pacientes indígenas mayas con diagnóstico de EGC. Consideramos que existe un sub-diagnóstico en la región de Yucatán, al igual que en otras provincias de México. La implementación de técnicas para el diagnóstico de EGC en aquellos hospitales que cuenten con un servicio de infectología pediátrica mejorará su detección.

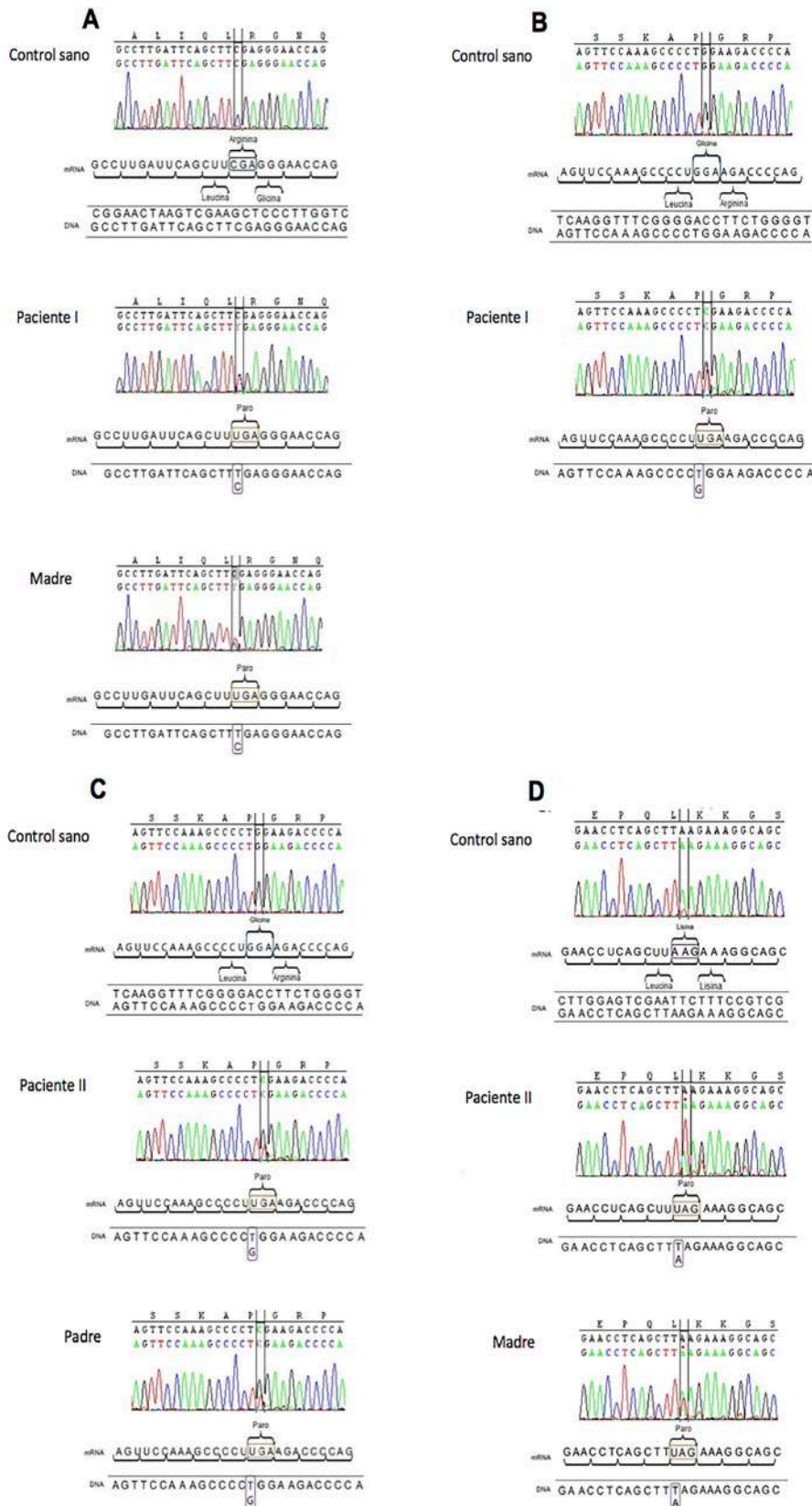


Figura 4. Electroferogramas con las variantes patológicas. **A)** Electroferograma del exón 4: control sano, Caso 1 y su madre. En el paciente y la madre se observa una variante patológica en uno de los alelos y el cambio de una citosina por una timina en la posición c.304 (c.304C>T), lo que produce un cambio de una arginina por un codón de paro (p.Arg102*). **B)** Electroferograma del exón 11: control sano y Caso 1. En el paciente se observa una variante patológica en uno de los alelos, un cambio de una guanina por una timina en la posición c.979 (c.979G>T), lo que genera un cambio de una glicina por un codón de paro (p.Gly327*). **C)** Electroferograma del exón 11 del control sano, Caso 2 y su padre. En el paciente y su padre se observa una variante patológica, el cambio de una guanina por una timina en la posición c.979 (c.979G>T), lo que provoca un cambio de una glicina por un codón de paro (p.Gly327*). **D)** Electroferograma del exón 15: control sano, Caso 2 y su madre. En el paciente y su madre se observa una variante patológica, un cambio de una adenina por una timina en la posición c.1369 (c.1369A>T), que produce un cambio de una lisina por un codón de paro (p.Lys457*).

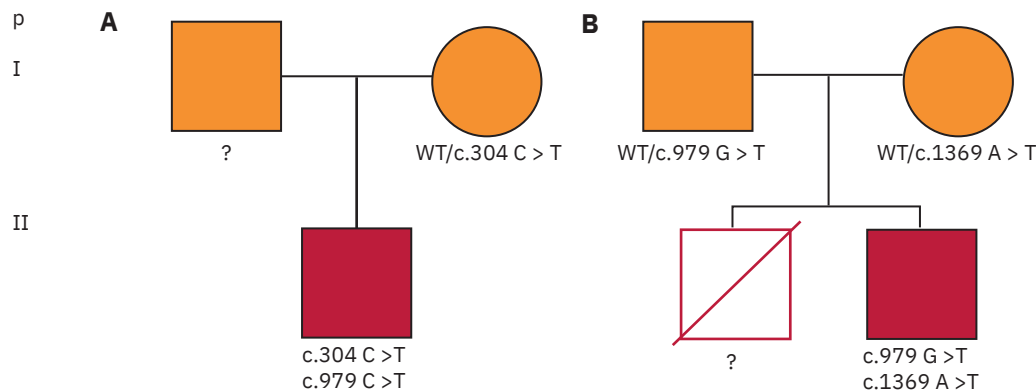


Figura 5. Pedigrís de familias con enfermedad granulomatosa crónica por variantes patogénicas en *NCF2*. Los símbolos sólidos indican los probandos. Los individuos en quienes se desconoce su estado genético se identificaron con el símbolo (?). **A)** Familia del Caso 1, heterocigoto compuesto con una variante en el exón 4 (c.304C>T) y 11 (c.979G>T), cuya madre tiene la variante patogénica c.304C>T. **B)** Familia del Caso 2, heterocigoto compuesto con la variante en el exón 11 (c.979G>T) y 15 (c.1369A>T), cuyos padres tienen las siguientes variantes patogénicas: padre c.979G>T y madre c.1369A>T. El hermano falleció por tuberculosis diseminada en la infancia.

Los dos pacientes que presentamos son de etnia maya, originarios de la península de Yucatán, México, con diagnóstico de EGC por ausencia de la subunidad de la NADPH oxidasa afectada $p67^{phox}$ e infección por BCG. La herencia autosómica recesiva (*NCF2*) se relaciona frecuentemente con consanguinidad, por tanto, es más frecuente en los matrimonios consanguíneos.¹²⁻¹⁴ Los casos de EGC presentados en ese artículo, no se relacionan con consanguinidad debido a que sus variantes patogénicas fueron heterocigotas compuestas, es decir cada uno de los dos alelos tuvo una variante diferente.

Los errores innatos de la inmunidad deben ser sospechados en pacientes con infecciones recurrentes, graves, que no responden a tratamientos habituales y que son causadas tanto por agentes oportunistas como no oportunistas (15). En México, las manifestaciones más frecuentes de la EGC son la linfadenitis, la infección por BCG y la neumonía. Las infecciones por BCG pueden localizarse o diseminarse.⁴ Los pacientes descritos presentaron tuberculosis diseminada, la cual fue una de las evidencias para que el pediatra tratante sospechara en un error innato de la inmunidad.

Los pacientes con EGC vacunados con el bacilo vivo de BCG tienen un riesgo alto de ser infectados por él. En México la incidencia de *M. tuberculosis* es alta (23 casos por 100, 000 habitantes)¹⁶ lo cual justifica la administración obligatoria de la vacuna de BCG para prevenir casos de meningitis y formas diseminadas de tuberculosis en niños.¹⁷

El Dr. Jean Laurent Casanova ha demostrado que algunos pacientes que padecen infecciones micobacterianas tienen una predisposición genética que explica esa mayor susceptibilidad.^{18,19} Los padres siendo portadores de una variante patogénica en *NCF2* en un solo alelo no son susceptibles a padecer infecciones micobacterianas o por otro microorganismo.¹¹

Es de llamar la atención que no existe un consenso de expertos para el tratamiento de la infección micobacteriana por BCG en pacientes con EGC, como en otros errores innatos de la inmunidad,²⁰ cada clínico trata a los pacientes de acuerdo con su propio criterio (combinación de antituberculosos y duración del tratamiento). Bustamante J *et al.* propusieron usar en el síndrome de predisposición mendeliana a infecciones micobacterianas (otro error innato de la inmunidad que predispone a infecciones micobacterianas) una combinación de cuatro a cinco anti-micobacterianos (incluyendo aquellos con sensibilidad para *M. bovis*-BCG) durante un periodo prologando (no menos de 2 años) según la evolución clínica-biológica-radiológica.²¹ Consideramos necesario establecer un consenso internacional de expertos en México para el tratamiento de la infección por el complejo *M. tuberculosis* o complicaciones de BCG en pacientes con EGC.

En pacientes con infección micobacteriana con BCG debemos sospechar en un error innato de la inmunidad, como la EGC. El diagnóstico de EGC se realiza a través de la detección de una falta de producción

de radicales libres en los neutrófilos. Los pacientes reportados tuvieron variantes patogénicas en el gen *NCF2*, dos de ellas no han sido reportadas previamente en la literatura.

Agradecimientos

A la Fundación Mexicana de Niñ@s con Inmunodeficiencias Primarias A.C. por apoyo financiero. Al Dr. Guillermo Vega Juárez de la Red de Apoyo a la Investigación (UNAM) por su apoyo técnico.

REFERENCIAS

- Lopez-Hernandez I, Suarez-Gutierrez M, Santos-Chavez EE, Espinosa S, Blancas-Galicia L. [Chronic granulomatous disease. Update and review]. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(2):232-45.
- Gennery AR. Progress in treating chronic granulomatous disease. *Br J Haematol.* 2021;192(2):251-64.
- Leon-Lara X, Rodriguez-D'Cid R, Rioja-Valencia R, Ayala-Alvirde A, Aliaga-Taípe IL, Espinosa-Padilla S, et al. [Clinical and molecular inflammatory alterations in chronic granulomatous disease]. *Rev Alerg Mex.* 2020;67(4):370-80.
- Blancas-Galicia L, Santos-Chavez E, Deswarte C, Mignac Q, Medina-Vera I, Leon-Lara X, et al. Genetic, Immunological, and Clinical Features of the First Mexican Cohort of Patients with Chronic Granulomatous Disease. *J Clin Immunol.* 2020;40(3):475-93.
- Leon-Lara X, Campos-Murguía A, Leon-Cabral P, Tello-Mercado A, Salgado-Nesme N, de la Mora JD, et al. Disseminated Tuberculosis in a Patient with Autosomal Recessive p47(phox) Chronic Granulomatous Disease. *J Clin Immunol.* 2021;41(6):1417-9.
- García B, Leon-Lara X, Espinosa S, Blancas-Galicia L. [Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease]. *Rev Alerg Mex.* 2021;68(2):117-27.
- de Oliveira-Junior EB, Zurro NB, Prando C, Cabral-Marques O, Pereira PV, Schimke LF, et al. Clinical and Genotypic Spectrum of Chronic Granulomatous Disease in 71 Latin American Patients: First Report from the LASID Registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(12):2101-7.
- Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, He J, Aksu G, Borges de Oliveira E, Jr., et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):241-8 e3.
- Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(11):1192-204.
- Roos D, van Leeuwen K, Hsu AP, Priel DL, Begtrup A, Brandon R, et al. Hematologically important mutations: The autosomal forms of chronic granulomatous disease (third update). *Blood Cells Mol Dis.* 2021;92:102596.
- Leiding JW, Holland SM. Chronic Granulomatous Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*(R). Seattle (WA)1993.
- Wolach B, Gavrieli R, de Boer M, van Leeuwen K, Berger-Achituv S, Stauber T, et al. Chronic granulomatous disease: Clinical, functional, molecular, and genetic studies. The Israeli experience with 84 patients. *Am J Hematol.* 2017;92(1):28-36.
- Baba LA, Ailal F, El Hafidi N, Hubeau M, Jabot-Hanin F, Benajiba N, et al. Chronic granulomatous disease in Morocco: genetic, immunological, and clinical features of 12 patients from 10 kindreds. *J Clin Immunol.* 2014;34(4):452-8.
- Fattahi F, Badalzadeh M, Sedighipour L, Movahedi M, Fazlollahi MR, Mansouri SD, et al. Inheritance pattern and clinical aspects of 93 Iranian patients with chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol.* 2011;31(5):792-801.
- Hernandez-Martinez C, Espinosa-Rosales F, Espinosa-Padilla SE, Hernandez-Martinez AR, Blancas-Galicia L. [Basics of primary immunodeficiencies]. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(2):180-9.
- Zenteno-Cuevas R, Munro-Rojas D, Perez-Martinez D, Fernandez-Morales E, Jimenez-Ruano AC, Montero H, et al. Genetic diversity and drug susceptibility of Mycobacterium tuberculosis in a city with a high prevalence of drug resistant tuberculosis from Southeast of Mexico. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1202.
- Lobo N, Brooks NA, Zlotta AR, Cirillo JD, Boorjian S, Black PC, et al. 100 years of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: from cattle to COVID-19. *Nat Rev Urol.* 2021;18(10):611-22.
- Boisson-Dupuis S, Bustamante J, El-Baghdadi J, Camcioglu Y, Parvaneh N, El Azbaoui S, et al. Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood. *Immunol Rev.* 2015;264(1):103-20.
- Abel L, El-Baghdadi J, Bousfiha AA, Casanova JL, Schurr E. Human genetics of tuberculosis: a long and winding road. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369(1645):20130428.
- Bustamante Ogando JC, Partida Gaytan A, Aldave Becerra JC, Alvarez Cardona A, Bezrodnik L, Borzutzky A, et al. Latin American consensus on the supportive management of patients with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(4):897-905.
- Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. *Semin Immunol.* 2014;26(6):454-70.

Síndrome de Wiskott-Aldrich con plaquetas de tamaño normal y mutación c.295C>T en el gen *WAS*. Informe de caso

(Wiskott-Aldrich syndrome with platelets of normal size and c.295C>T mutation of the *WAS* gene. Case report.

Maria Luiza Cunha-Carneiro,^{1,2} Millena Xavier-Andrade,^{1,2} Luiz Fernando Bacarini-Leite,^{1,2} Tainá Mosca,² Wilma Carvalho Neves Forte²

¹ Setor de Alergia e Imunodeficiências da Irmandade.

² Disciplina de Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas. Santa Casa de São Paulo, Brasil.

Recibido: 13-10-2022

Aceptado: 20-12-2022

Publicado: 19/04/2023

DOI: 10.29262/ram.v69i4.1178

Correspondencia

Taina Mosca

tainã.mosca@gmail.com

ORCID

Maria Luiza Cunha Carneiro

0000-0002-0798-4722

Millena Xavier Andrade

0000-0002-5632-3357

Luiz Fernando Bacarini Leite

0000-0001-6324-7797

Tainá Mosca

0000-0001-5944-3138

Wilma Carvalho Neves Forte

0000-0002-9358-1822

Resumen

Antecedentes: El síndrome de Wiskott-Aldrich es un error innato de la inmunidad, distinguido por trombocitopenia, plaquetas pequeñas, eccema severo, infecciones recurrentes, y susceptibilidad a enfermedades autoinmunes y neoplasias. El diagnóstico es difícil de establecer, especialmente cuando las plaquetas son de tamaño normal.

Reporte de caso: Paciente masculino de 3 años, enviado al Hospital Universitario da Santa Casa de São Paulo, Brasil, por otitis media aguda, con evolución a sepsis por *Haemophilus influenzae*. Al mes de edad fue diagnosticado con trombocitopenia autoinmune, y a los 2 años se llevó a cabo esplenectomía. Durante el seguimiento requirió tres hospitalizaciones: una por infección por *Streptococcus pneumoniae*, que evolucionó a sepsis; otra por exacerbación de eccema, aislándose *S. epidermidis*, y la última por fiebre de origen indeterminado. Las pruebas de laboratorio informaron: concentración de plaquetas dentro de los valores de referencia después de la esplenectomía, y de tamaño normal. A los 4 años se efectuaron nuevas pruebas, que reportaron: IgE 3128 kU/L; IgA, IgG y anticuerpos anti-polisacáridos normales; disminución de IgM y de CD19, TCD4, T y B vírgenes; aumento de TCD8; NK normales. Se sospechó el diagnóstico de síndrome de Wiskott-Aldrich. Mediante estudios de genética se identificó la mutación c.295C>T en el gen *WAS*.

Conclusiones: El caso aquí expuesto expresó una nueva mutación en el gen *SWA*, caracterizado por manifestaciones clínicas de fenotipo leve del síndrome de Wiskott-Aldrich, con trombocitopenia, plaquetas de tamaño normal y herencia ligada al cromosoma X. Es importante establecer el diagnóstico y tratamiento oportunos para ofrecer una mejor calidad de vida en estos pacientes.

Palabras clave: Síndrome de Wiskott-Aldrich; Errores innatos de la inmunidad; Inmunodeficiencias.

Abstract

Background: Wiskott-Aldrich syndrome is an Inborn Error of Immunity characterized by thrombocytopenia, small platelets, severe eczema, recurrent infections, tendency to autoimmune diseases and neoplasms. The diagnosis of the syndrome can be difficult, especially when platelets are of normal size.

Case report: A three-year-old male patient was referred to a specialized sector of university hospital for presenting acute otitis media that progressed to sepsis by *Haemophilus influenzae*. At one month of age, he had been diagnosed with autoimmune thrombocytopenia, and splenectomy was performed at two years of age. During follow-up, three hospitalizations were necessary: an infection by *Streptococcus pneumoniae*, which progressed to sepsis; one due to exacerbation of eczema, isolating *S. epidermidis*; another due to fever of undetermined origin. The tests showed normal number of platelets after splenectomy, platelets always with normal size. At age four, tests were performed: IgE 3128 Ku/L; IgA, IgG, and normal anti-polysaccharide antibodies; decreased IgM; decrease CD19, TCD4, naïve T and B; increased TCD8; normal NK. A diagnostic hypothesis of "probable" WAS was made. Genetic research has identified the c.295C>T mutation in the *WAS* gene.

Conclusions: The case reported expressed a new mutation in the *SWA* gene, characterized by clinical manifestations of the mild phenotype of Wiskott-Aldrich syndrome, with thrombocytopenia, platelets of normal size, and X-linked inheritance. It is important to establish the early diagnosis and treatment to offer a better quality of life in these patients.

Key words: Wiskott-Aldrich Syndrome; Inborn Errors of Immunity; Immunodeficiencies.



INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un error innato de la inmunidad ligado al cromosoma X, clasificado como inmunodeficiencia combinada asociada con el síndrome.^{1,2} El síndrome de Wiskott-Aldrich se caracteriza por la tríada: inmunodeficiencia, eccema severo y microtrombocitopenia, además de elevado riesgo de enfermedades autoinmunes y neoplasias.^{1,2} La concentración de plaquetas suele ser inferior a 70,000 μL , lo que provoca hemorragias, especialmente digestivas.^{1,2} La incidencia del síndrome de Wiskott-Aldrich se estima entre 1 y 4 casos por cada 1,000,000 recién nacidos varones vivos, lo que representa el 1.2% de los pacientes con errores innatos de la inmunidad.^{3,4}

El síndrome de Wiskott-Aldrich se origina por mutaciones en el gen WAS, que codifica la proteína WASp, y se expresa en células hematopoyéticas no eritroides, desempeñando una función decisiva en la regulación de la polimerización de actina para el reordenamiento del citoesqueleto celular y la transducción de señales intracelulares.^{3,5}

Hasta el momento se han descrito diferentes mutaciones en el gen WAS. El fenotipo está directamente relacionado con el tipo de mutación, función o expresión intracelular de WASp. Así, el síndrome de Wiskott-Aldrich puede expresar un fenotipo de la tríada clásica (hemorragias con trombocitopenia y plaquetas pequeñas, eczema e infecciones recurrentes) o simplemente trombocitopenia o neutropenia, ambas ligadas al cromosoma X.^{2,5,6}

Reporte de caso

Paciente pediátrico de 3 años, de género masculino, diagnosticado con trombocitopenia autoinmune a los 30 días de vida extrauterina, por lo que se inició tratamiento con inmunoglobulina humana por vía intravenosa (indicada para inmunomodulación) y corticoides sistémicos. La reacción al tratamiento fue deficiente, dejó de recibir inmunoglobulina humana y a los 2 años de edad se practicó esplenectomía.

Al año de edad se estableció el diagnóstico de dermatitis atópica transitoria (leve a moderada). Y a los 3 años de edad tuvo otitis media aguda, con evolución a sepsis, por lo que requirió intubación orotraqueal e ingreso a la Unidad de terapia intensiva. El hemocultivo reportó el aislamiento de *Haemophilus influenzae*. A los 3 años y 5 meses fue enviado al Departamento de Alergias e Inmunodeficiencias del Hospital Univer-

sitario da Santa Casa de São Paulo, Brasil, para iniciar su seguimiento e identificar alguna enfermedad relacionada con errores innatos de la inmunidad. No se informaron antecedentes de infecciones familiares ni reacciones adversas a la aplicación de vacunas.

Durante el seguimiento requirió un nuevo ingreso a la Unidad de terapia Intensiva por sepsis, con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae*. La reacción al tratamiento fue mala y se prolongó su hospitalización. Tuvo dos ingresos más en planta: el primero por agudización del eccema, sin infección por *S. aureus*, con aislamiento de *S. epidermidis*, y el segundo por fiebre de origen indeterminado, ambos tratados con antibioterapia.

Al revisar los hemogramas previos se encontraron: 150,000 a 450,000 plaquetas/ mm^3 (después de la esplenectomía) y volumen plaquetario medio de 8 fL (RV 6-10). Las pruebas realizadas a los 4 años mostraron: IgG 903 mg/dL (RV 564-1318), IgM 12 mg/dL (RV 58-176), IgA 214 mg/dL (RV 28-215), IgE 3128 Ku/L (VR <100); complemento normal; quimiotaxis y fagocitosis por monocitos y neutrófilos normales; NBT normal; isohemaglutininas bajas (tipo de sangre O Rh+) reactivo anti-A 1:8/anti-B no reactivo; respuesta posvacunal a Pneumo-23 con 9 serotipos convertidos de los 14 estudiados (conversión del 64.2%, como se esperaba para la edad del paciente (**Cuadro 1**); ausencia de seroconversión después de la vacunación para hepatitis B. Los resultados de las pruebas de inmunofenotipo se enlistan en el **Cuadro 2**. Con base en las características citadas, se utilizaron los criterios del ESID.

Se practicaron estudio de genética del gen WAS, y se identificó la variante: c.295C>T - NM_000377.3:c.295C>T:p. (Gln99*), homocigoto (100%), en el exón 3 del gen WAS, en la posición del cromosoma chrX: 48.543.957 (**Cuadro 3**). Esta variante no se ha identificado hasta el momento en las bases de datos genéticas disponibles (dbSNP, GnomAD y ClinVar). El análisis genético se llevó a cabo por extracción y fragmentación del ADN, seguido de indexación, captura con kit específico y enriquecimiento de regiones de interés. Después de la secuenciación de nueva generación (SNG), mediante la plataforma Illumina, se llevó a cabo la alineación y detección de variantes basadas en la versión GRCh37 del genoma humano. En las variantes interpretadas se consideró el cuadro clínico y protocolo de clasificación del American College of Medical Genetics (ACMG).

De esta forma, a los 4 años se estableció el diagnóstico de síndrome de Wiskott-Aldrich y se inició el

tratamiento con antibióticos profilácticos, y después de seis meses recibió un trasplante de médula ósea de donante histocompatible, sin que aparecieran nuevas infecciones.

DISCUSIÓN

Se informa el caso de un paciente con trombocitopenia, antecedentes médicos de esplenectomía y concentración normal de plaquetas (siempre de tamaño

normal), eccema persistente e infecciones recurrentes. Las manifestaciones sugirieron el diagnóstico de síndrome de Wiskott-Aldrich, que posteriormente se confirmó mediante el análisis genético, donde se observó una mutación en el gen WAS, no descrita hasta ahora.

Diversos estudios indican que debe sospecharse de síndrome de Wiskott-Aldrich cuando un paciente tiene tendencia a hemorragias, eccema e infecciones recurrentes, como sucedió en nuestro caso.^{2,6} La trombocitopenia y la concentración baja de plaquetas son los principales cambios en pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich. Sin embargo, no siempre es posible determinar el volumen plaquetario. Además, el tamaño de estas células puede ser normal, como se observó en el caso aquí expuesto. Por lo tanto, se requiere la evaluación y estudios adicionales (evaluación inmunológica), porque se trata de un error innato de la inmunidad. El análisis genético es un estudio decisivo para establecer el diagnóstico de la enfermedad.

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un error innato de la inmunidad, que implica cambios en la inmunidad humoral y celular, como sucedió en el presente informe: disminución de IgM y aumento de IgE séricas; bajas concentraciones de isohemaglutininas, a pesar del tipo de sangre O Rh+; ausencia de seroconversión después de la vacunación contra hepatitis B; respuesta de polisacáridos (post-vacuna Pneumo-23). Estos datos coinciden con lo informado en la bibliografía, donde se han descrito valores séricos reducidos de IgG e IgM, elevados de IgE, respuestas anormales de isohemaglutininas y anticuerpos vacunales en pacientes con sín-

Cuadro 1. Reacción posvacunal a Pneumo-23, con 9 serotipos convertidos entre los 14 estudiados en el paciente.

Serotipos	Concentración de IgG (µg/mL)	
	Prevacuna	Posvacuna
1	< 0.3	64.8
3	< 0.3	7.8
4	< 0.3	0.8
5	< 0.3	1.7
8	< 0.3	< 0.3
9	< 0.3	< 0.3
12	< 0.3	< 0.3
14	< 0.3	1.5
19	9.6	71.8
23	< 0.3	< 0.3
26	< 0.3	1.2
51	1.0	7.1
56	< 0.3	13.6
68	0.4	3.5

Cuadro 2. Inmunofenotipo realizado por citometría de flujo

Tipo de células	Porcentaje	Concentración total (cel/mm ³)	Valor de referencia (cel/mm ³)
Linfocitos TCD3	86.9 %	8.166.86	1.498.40 – 3.815.70
Linfocitos TCD4	7.58 %	619.05	786.20 – 2.085.50
Linfocitos T naïve	17.64 %	109.20	459.9 – 1.485.30
Linfocito T de memoria central	39.41 %	243.97	261.60 – 614.10
Linfocito T de memoria periférica	35.65 %	220.69	14.10 – 86.40
Linfocito TCD8	59.12 %	4.828.25	452.30 – 1.700.50
Linfocitos B CD19	3.00 %	261.94	328.20 – 1.079.50
Linfocitos B naïve	1.09 %	52.63	260.60 – 1.059.70
Linfocito B de memoria central	1.50 %	72.42	85.30 – 406.90
Linfocito B de memoria periférica	22.65 %	1.093.60	6.10 – 129.50
Célula NK (CD56)	7.31 %	686.99	134.60 – 600.80

Mediana (p10 a p90) de valores de referencia para sangre de niños brasileños sanos, según la edad.

Cuadro 3. Mutación del gen WAS del paciente. Técnica realizada en un laboratorio de referencia

Enfermedad	Síndrome de Wiskott-Aldrich [OMIM:301000]; trombocitopenia ligada al X [OMIM: 313900]; neutropenia congénita grave ligada al cromosoma X [OMIM: 300299]
Herencia	Ligado al cromosoma X
Gen	WAS
Posición del cromosoma	chrX:48.543.957
Variante	NM_000377.3:c.295C>T:p.(Gln99*)
Cigotidad	Homocigoto
Clasificación	Patógena
Comentarios	Sin depósito en dbSNP; ausente del banco de controles de la población (gnomAD); ausente en el ClinVar; predictores <i>in silico</i> : prejudicial.

drome de Wiskott-Aldrich.^{6,7} La inmunofenotipificación de nuestro paciente reportó: disminución de la concentración de linfocitos B totales, B naïve, B de memoria central, disminución de linfocitos T naïve, linfocitos T de memoria central (**Cuadro 2**), datos consistentes con la bibliografía.^{2,3} Estas manifestaciones provocan alteraciones en la síntesis de inmunoglobulinas.

La disminución de linfocitos T naïve y linfocitos T de memoria central del caso aquí descrito fueron los principales signos para indicar el trasplante de médula ósea, porque este tipo de células pueden producirse en la médula. En estos pacientes está indicada la profilaxis con antibióticos hasta el recibir el trasplante. Algunos casos requieren, además, la administración de inmunoglobulinas; sin embargo, esto no ocurrió con nuestro paciente.

Pocos artículos reportan casos de síndrome de Wiskott-Aldrich con volumen normal de plaquetas, lo que aparentemente configura un fenotipo más reciente de la enfermedad. En 2014, Mantakadis y colaboradores⁸ comunicaron tres pacientes sin cambios en el volumen plaquetario: dos con mutación c.854_855 en el exón 9 y uno con mutación c.743_743+1delAG en el exón 7. Baharin y su grupo⁹ reportaron el caso de un lactante con todas las características clásicas del síndrome, además de concentraciones normales de plaquetas, con mutación c.1264G>T en el exón 10. Por su parte, Patel y sus coautores¹⁰ informaron un caso similar de la forma clásica de síndrome de Wiskott-Aldrich, sin cambios en el volumen plaquetario, con mutación c.862A>T en el exón 9. En 2017, Silveira y sus colaboradores⁵ reportaron un caso con la forma clásica de síndrome de Wiskott-Aldrich, con volumen plaqueta-

rio dentro de los límites de referencia, con mutación c.354delT en el exón 3. Nuestro paciente tuvo una mutación en el gen WAS diferente a las reportadas, con mutación en NM_000377.3:c.295C>T: pags. (Gln99*) en el exón 3, que corresponde a una nueva variante.

CONCLUSIÓN

El caso aquí expuesto expresó una nueva mutación en el gen WAS, caracterizado por manifestaciones clínicas de fenotipo leve del síndrome de Wiskott-Aldrich, con trombocitopenia, plaquetas de tamaño normal y herencia ligada al cromosoma X. Es importante establecer el diagnóstico y tratamiento oportunos para ofrecer una mejor calidad de vida, incluso una mayor supervivencia en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Forte WCN. *Imunodeficiências Primárias*. In: Forte WCN. *Imunologia do básico ao aplicado*. 3ª. Ed. São Paulo: Editora Atheneu. 2015;2 21-47.
2. Bousfha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, et al. The 2022 Update of IUIS phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2022;42 (7): 1508-1520. Doi: 10.1007/s10875-022-01352-z.
3. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich Syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1285: 26-43.
4. Buchbinder D, Nugent DJ, Filipovich AH. Wiskott-Aldrich Syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet* 2014; 7: 55-66.
5. Silveira DMG, Maia AS, Forestiero C, Silva segundo GR, et al. Síndrome de Wiskott-Aldrich com plaquetas de volume normal. *Arq Asma Alerg Imunol* 2017; 1 (4): 422-6.
6. Candotti F. Clinical manifestations and pathophysiological mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *J Clin Immunol* 2018; 38 (1): 13-27.
7. García-Domínguez M, De la O-Espinoza EA, Cruz-Muñoz M. Aortic aneurysm in a patient with Wiskott-Aldrich Syndrome. *Rev Alerg Mex* 2020; 67 (1): 87-93.
8. Mantadakis E, Sawalle-Belohradsky J, Tzanoudaki M, Kanariou M, et al. X-linked thrombocytopenia in three males with normal sized platelets due to novel WAS gene mutations. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 2305-6.
9. Baharin MF, Dhaliwal JS, Sarachandran SVV, Idris SZ, et al. A rare case of Wiskott-Aldrich Syndrome with normal platelet size: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10 (188): 1-4.
10. Patel PD, Samanich JM, Mitchell WB, Manwani D. A unique presentation of Wiskott-Aldrich Syndrome in relation to platelet size. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 1127-29.