



Revista Alergia México



Farmacodermias



Revista oficial del
Colegio
Mexicano de
Inmunología Clínica
y Alergia, A. C.





Enfoque y Alcance

Revista Alergia México (RAM) **Organo oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia desde 1968**, tiene como objetivos difundir el conocimiento producto de la investigación original en alergia e inmunología clínica, que se realiza principalmente, aunque no en forma exclusiva, en los países de habla hispana, las tendencias, metodologías y técnicas que se utilizan en estos campos del conocimiento y promover la enseñanza, la educación médica continua, el control de la calidad y excelencia de la especialidad.

Revista Alergia México es una revista de acceso abierto, de publicación trimestral, que cuenta con un Comité Editorial independiente que presenta los trabajos recibidos para su revisión por expertos, quienes bajo una metodología de revisión por pares doble ciego que examinan y determinan su publicación. La revista acepta artículos originales, artículos de revisión, informes de casos, guías clínicas, comunicación breves y comentarios editoriales.

Revista Alergia México utiliza el sistema de preservación de archivos CLOCKSS.

Todas las contribuciones son evaluadas inicialmente por el comité editorial para determinar su idoneidad para la revista, los artículos que se consideran adecuados se envían normalmente a un mínimo de dos revisores expertos independientes para evaluar la calidad científica del artículo. El Comité editorial es responsable de la decisión final sobre la aceptación o rechazo de los artículos y su decisión es definitiva.

Comité editorial

Editor

Guillermo Guidos Fogelbach
Profesor del Instituto
Politécnico Nacional, México
Orcid ID 0000-0003-1675-3894

Coeditor

Dr. César Augusto Sandino Reyes-López
Profesor del Instituto
Politécnico Nacional, México
Orcid ID 0000-0002-9860-8983



Editores de sección

Alergia a alimentos

Dr. Martín Bedolla Barajas

Profesor Centro de Atención Respiratoria Integral (CARI) del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", México
Orcid ID 0000-0003-4915-1582

Alergia en piel

Dr. Luis Felipe Ensina

Investigador asociado y Preceptor afiliado de la División de Alergia, Inmunología y Reumatología del Departamento de Pediatría de la Universidad Federal de São Paulo
Orcid ID 0000-0001-8652-3619

Asma

Dr. Guillermo Velázquez Sámano

Profesor de la Secretaría de Salud, Hospital General de Mexico, México
Orcid ID 0000-0002-8247-4300

Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez

Secretaría de Salud, Mexico
Orcid ID 0000-0001-9876-3206

Inmunodeficiencias

Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México
Orcid ID 0000-0002-6620-6322

Dra. Maria Margarita Olivares Gómez

Profesora del servicio de Alergología Clínica, Universidad de Antioquia, Colombia
Orcid ID 0000-0002-7982-8366

Inmunología básica

Dra. Laura Berrón Ruiz

Profesora del Instituto Nacional de Pediatría, México
Orcid ID 0000-0002-3290-8705

Medio ambiente y alergia

Dra. Marilyn Urrutia Pereira

Profesora de la Universidad Federal do Pampa, Brasil
Orcid ID 0000-0001-6575-7897

Misceláneos

Dr. Ivan Chérrez Ojeda

Profesor en la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador.
Orcid ID 0000-0002-1610-239X

Rinitis

Dra. María Isabel Castrejón Vázquez

Profesora del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México
Orcid ID 0000-0002-7556-5810

Comité editorial internacional

Dr. German Dario Ramon

- Argentina
- Orcid ID 0000-0001-9990-8147

Dr. Dirceu Solé

- Profesor de la Universidad Federal de São Paulo, Brazil
- Orcid ID 0000-0002-3579-0861

Dr. Jorge Sánchez Caraballo

- Profesor de la Universidad de Antioquia, Colombia
- Orcid ID 0000-0001-6341-783X

Dr. Ivan Cherrez Ojeda

- Profesor de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo (UEES)
- Orcid ID 0000-0002-1610-239X

Dr. Hector Badellino

- Profesor de la Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales, Argentina
- Orcid ID 0000-0003-2616-3564

Dr. Herberto José Chong Neto

- Profesor de la Universidad Federal do Pampa, Brasil
- Orcid ID 0000-0002-7960-3925

Dra. Patricia Latour Staffeld

- República Dominicana
- Orcid ID 0000-0001-5110-3788

Revista Alergia México, año 70, núm. 2, abril-junio 2023, 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 Alanís.

Mesa directiva del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia

Presidente

Dr. Elías Medina Segura
medinalergias@hotmail.com

Secretaria

Dra. Angélica Iturburu

Tesorero

Dra. Gabriela Escobar

Vicepresidente

Dra. Ma. Antonia Rivera

Secretario Suplente

Dra. Rocío Hernández

Tesorero Suplente

Dra. Virginia Blandón



DESCARGA PARA ANDROID
Ingresa al siguiente link o escanea el código QR para su descarga
<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.cmica.appsoc>

DESCARGA PARA IPHONE
Ingresa al siguiente link o escanea el código QR para su descarga.
<https://apps.apple.com/mx/app/cmica-oficial/id1501458012>

Sistema de administración de socios C.M.I.C.A
Actualiza tus datos e ingresa al sistema de administración de socios en donde podrás: consultar el pago de anualidad, generar tu facturas, pagar tu anualidad, descargar tus constancias de cursos organizados por CMICA, entre otros.



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

Sistema de Administración de Socios

cmica@cmica.com.mx

[Olvidó su contraseña?](#)

Accesar



–ACERCA DE LA PORTADA–

Cualquier fármaco puede causar efectos secundarios y, en ocasiones, estos son etiquetados como reacciones adversas a medicamentos, que pueden clasificarse en reacciones tipo A y B. Las primeras son comunes, predecibles, dosis-dependiente y están relacionadas con el mecanismo de acción de los fármacos; en cambio, las cualidades de las reacciones tipo B son totalmente opuestas. En este contexto se encuentra el síndrome de hipersensibilidad a fármacos con eosinofilia -DRESS (*“Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms”*)-. Entidad caracterizada por fiebre, afectación multiorgánico, activación linfocitaria (adenomegalias y linfocitosis atípica), eosinofilia, exantema cutáneo y la posible asociación con una reactivación viral; características que se observan con un periodo de instauración tardío (~21 días), posterior a la ingesta del fármaco. La prevalencia de esta alteración depende del fármaco involucrado, entre los que destacan los anticonvulsivantes, inhibidores de la xantina oxidasa y antivirales. Sin embargo, estos medicamentos no son los únicos que pueden inducirlo; lamentablemente, existe escasa evidencia (la mayor parte son reportes de casos) fuera de este grupo de fármacos que contribuyan a fortalecer el conocimiento de este síndrome relacionados con otros fármacos. Existen factores de susceptibilidad genética asociados con la aparición del síndrome: polimorfismos del antígeno humano leucocitario (HLA); por ejemplo, HLA-B 15:02 está asociado con DRESS por carbamazepina. La fisiopatología del DRESS no está completamente definida, se han sugerido tres hipótesis: 1) modelo hapteno/prohapteno, 2) interacción farmacológica con los receptores inmunes y 3) hipótesis del repertorio péptido alterado. Debido a que el DRESS involucra daño multiorgánico, lo convierte en una entidad grave que requiere diagnóstico y tratamiento oportuno, ya que cuenta con una tasa de mortalidad del 10% de los casos, condición relacionada con el retraso en su identificación. Desafortunadamente no existe un biomarcador implicado en su diagnóstico; para cubrir este objetivo se utiliza la escala RegiSCAR, cuya calificación mayor de cinco es necesaria para clasificar el caso como **definitivo**. El tratamiento consiste en la suspensión del probable medicamento

responsable del DRESS, con posterior inicio de corticosteroides sistémicos, estas medidas contrarrestan las manifestaciones clínicas y de laboratorio. La identificación del fármaco responsable es un ejercicio necesario; sin embargo, el uso de la prueba de parche es cuestionable, a pesar de que es frecuentemente utilizada en los reportes de casos, esto es debido a que la sensibilidad de este método diagnóstico varía dependiendo del fármaco causal, la concentración del fármaco utilizado, la falta de estandarización de las concentraciones, vehículos, preparaciones del fármaco y conocimiento de la estabilidad de las preparaciones. La interacción entre equipos multidisciplinarios y multicéntricos es necesaria para fortalecer el conocimiento de todos los aspectos que involucran a este síndrome.

Desde los primeros hombres que poblaron la tierra, los medicamentos han estado presentes con ellos, y es que alguna forma de sanación debía emplear. Pasando desde la prehistoria, la edad de bronce y hierro. Llegamos a las primeras civilizaciones, tan antiguas como los sumerios, acadios, babilonios, egipcios, chinos, indios, quienes contaban con rudimentarios procesos de farmacia. Posterior a la época greco-romana, algunos productos vegetales usados fueron la albahaca para el corazón, la sábila para los parásitos, la belladona para el insomnio y el dolor, la colchicina para el reumatismo, y con el tiempo el desarrollo de los alcaloides como la morfina, así como aparecieron los antibióticos, las vacunas, los anestésicos, la aspirina, los corticosteroides. Desde la época moderna hasta los últimos años, el desarrollo de los nuevos medicamentos ha revolucionado la esperanza y calidad de vida de los seres humanos. Sin embargo, también han traído con ellos reacciones adversas indeseables que conllevan a elevada morbilidad y mortalidad, hospitalizaciones y altos costos, por reacciones aumentadas, dosis dependiente o bien reacciones idiosincrásicas y no predecibles. Con el paso del tiempo también hemos aprendido sus mecanismos fisiopatológicos, lo que ha permitido, avances en los métodos diagnósticos, desde las pruebas cutáneas de *prick*, intradérmicas o de parche, además de las novedosas pruebas *in vitro* de IgE específica, la prueba de activación de basófilos, o las pruebas de transformación de linfocitos, y ahora con más frecuencia el uso de pruebas de provocación en entornos hospitalarios controlados. El día de hoy el tratamiento ya no solo se basa en la no exposición al fármaco, sino que, en situaciones especiales de reacciones adversas no graves, la desensibilización oral o intravenosa ha resultado ser muy eficaz y segura, para la mayoría de los fármacos. Lo que lo hace un avance promisorio especialmente con el advenimiento de nuevos fármacos como la inmunoterapia para el cáncer o los anticuerpos monoclonales.

Breve descripción de la portada: *Dres. Gandhi F. Pavón Romero y Luis Manuel Terán (autores del artículo: Síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos), y Dra. María del Rocío Hernández Morales (autora de: Eventos adversos a medicamentos en pacientes hospitalizados: prevalencia, causas y factores de riesgo).*

Agradecimiento especial por la elaboración y diseño de la portada:

DG. Diana Gabriela Salazar Rodríguez.

1er lugar

revista de especialidad en habla hispana

Ventana de acceso abierto al conocimiento en inmunología y alergia



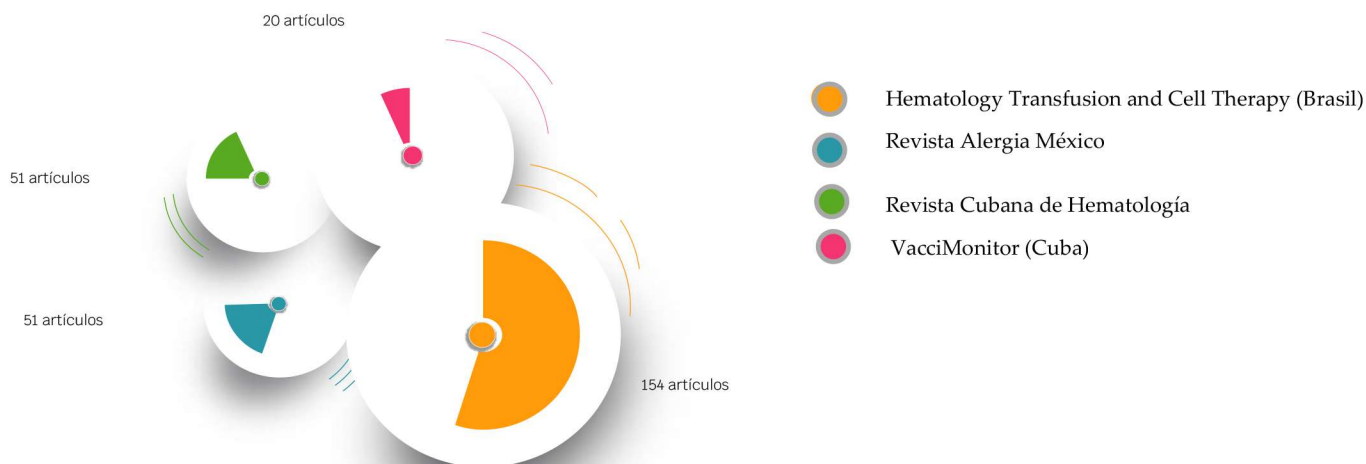
Órgano oficial de difusión científica del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia

¿Por qué publicar en Revista Alergia México?

Indexada en: PubMed, Scopus, SciELO México, Redalyc, Lilacs, EBSCO

H-Index 15 de Scimago Journal & Country Rank en Latinoamérica

Total de documentos publicados 2020
(Scimago Journal & Country Rank)



Artículos editoriales, originales, de revisión, de metodología de la Investigación, casos clínicos, cartas al editor, comunicaciones breves, guías clínicas.



Anexos

Información para autores

Envío de artículos

El registro y el inicio de sesión son necesarios para enviar elementos en línea y para comprobar el estado de los envíos recientes. Ir a Iniciar sesión a una cuenta existente o Registrar una nueva cuenta.

Lista de comprobación para la preparación de envíos

Como parte del proceso de envío de artículos, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla con todos los elementos que se muestran a continuación, de lo contrario se devolverán a los autores/as aquellos artículos que no se apeguen a las directrices que se estipulan en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/about/submissions>

Guía para autores

La Guía para autores podrá verificarla en el banner de “SOMETER UN TRABAJO” y descargarla en:

<https://cmica.com.mx/download/17299/?tmstv=1683760679>

Cesión de derechos

Para elaborar la carta-declaración de cesión de derechos de autor le sugerimos revisar la sección “CESIÓN DE DERECHOS en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/about/submissions>

Proceso de evaluación por pares

Revista Alergia México se apega a las *Recomendaciones para la elaboración, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas*, del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, estilo Vancouver, actualizadas en diciembre de 2013 y disponibles en: http://www.icmje.org/urm_main.html. El proceso completo de evaluación por pares puede revisarlo en: https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/evaluacion_pares

Costos y tarifas de publicación

Nuestro objetivo es disminuir la brecha existente en la investigación digital y garantizar que la publicación en revistas de acceso abierto sea asequible para los autores de los países de América Latina, con artículos de calidad académica. Para conocer los costos y tarifas de publicación diríjase a: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/fees>



**Te invitamos a publicar tus artículos
en la principal revista de América Latina
en el campo de Alergia e Inmunología
Clínica: *Revista Alergia México***

Indexada en Scopus, DOAJ, PubMed, SciELO, Latindex, Redalyc

www.revistaalergia.mx



revista@cmica.com

Políticas Generales

Revista Alergia México acepta trabajos originales cuyo enfoque trate de temas relacionados con Alergia e inmunología.

Todas las contribuciones son evaluadas inicialmente por el comité editorial para determinar su idoneidad para la revista, los artículos que se consideran adecuados se envían normalmente a un mínimo de dos revisores expertos independientes para evaluar la calidad científica del artículo. El Comité editorial es responsable de la decisión final sobre la aceptación o rechazo de los artículos y su decisión es definitiva.

Una vez realizada la revisión se notificará al autor de correspondencia el resultado de la misma, la cual podrá ser... Para mayor información visite la página web: https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/politicas_seccion

Política de correcciones y contenido de artículos

Los autores pueden revisar, cambiar y actualizar sus artículos publicando nuevas versiones, que se agregan al historial del artículo; sin embargo, las versiones individuales, una vez publicadas, no se pueden cambiar ni retirar y están disponibles permanentemente en el sitio web de Revista Alergia México. Revista Alergia México participa en el esquema CrossMark, una iniciativa de múltiples editoriales que ha desarrollado una forma estándar para que los lectores localicen la versión actual de un artículo. Al hacer cumplir las políticas de CrossMark, Revista Alergia México se compromete a mantener el contenido que publica y alertar a los lectores sobre los cambios cuando ocurran.

Le sugerimos dar click en <https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/Crossmark> para conocer más acerca del tema.

Consideraciones éticas

Conscientes de la importancia de mantener altos estándares de ética y de la responsabilidad inherente a la publicación científica, la RAM se adhiere a los principios de transparencia y buenas prácticas de las publicaciones científicas propuestas por el **Comité de Ética en las Publicaciones (COPE)**. En caso de presentarse una mala práctica por parte de los autores, la Revista procederá de acuerdo a los diagramas de flujo establecidos por el **COPE**. Respecto a este tipo de consideraciones, lo invitamos a seguir leyendo en: <https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/etica>

Política antiplagio

Todo envío será revisado a través del detector de similitudes Ithenticate con el propósito de evitar el plagio académico. El texto deberá obtener un porcentaje no mayor a 15% de similitudes para que continúe con el proceso editorial. El resultado de esa revisión será confidencial y sólo será informado el responsable del envío en caso de sospecha de plagio. Esta medida de revisión de similitudes, con la finalidad de evitar el plagio, se basa en los principios de prácticas éticas editoriales. <https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/antiplagio>

Política Publicitaria

Este tipo de información podrá conocerla en: <https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/publicidad>

Política de acceso abierto

Revista Alergia México se suma a las iniciativas de acceso abierto como la proclamada en la **Declaración de Berlín sobre Acceso Abierto al Conocimiento en Ciencias y Humanidades**, del 18 de marzo de 2013, en la que se promueve el Internet como un instrumento funcional para difundir el conocimiento científico. Para ello, pone a disposición de la comunidad mundial la versión completa en formato electrónico de cada uno de los artículos que publica y de todos sus materiales complementarios. Para mayo información de click en: https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/acceso_abierto

Aceptación de manuscritos

Tiempo del Proceso de Evaluación y Publicación

Revista Alergia México se comunicará con los autores entre 2 a 5 meses posteriores a la fecha de envío para informarles sobre el resultado del proceso de evaluación. Para conocer más acerca del seguimiento de artículos ingrese a: https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/aceptacion_manuscritos

Declaración de Privacidad

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines. El aviso de privacidad podrá consultarlo en: <https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/about/privacy>

Contenido

Contents

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 55 **Síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos**
Gandhi Fernando Pavón-Romero, María Itzel Parra-Vargas, Rodrigo Rosas-Fernández, Fernando Ramírez-Jiménez, Katia Vanessa Gutiérrez-Quiroz, Luis Manuel Terán
- 64 **Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con angioedema hereditario de Aergentina. Estudio multicéntrico**
Iris Medina, Darío Josviack, Alejandro Berardi, Cecilia Cavallo, Marcela Chinigo, Gonzalo Chorzepa, Gabriel Fueyo, Marcela García, Cora Onetti, Daniel Vázquez
- 72 **Eventos adversos a medicamentos en pacientes hospitalizados: prevalencia, causas y factores de riesgo**
María del Rocío Hernández-Morales, Jorge Manuel Ramírez-Sánchez, Eleazar Mancilla-Hernández, Norma Lara-Dávalos, Samara Nazarala-Sánchez, Margarita Aguirre-Barbosa
- 80 **Enfermedad de Kawasaki y síndrome inflamatorio multisistémico en niños. Diferencias y similitudes en un centro pediátrico de México**
Miguel García-Domínguez, Nancy Anaya-Enríquez, Lynnete Luque-Vega, Saúl Canizales-Muñoz, Rosalino Flores, Edgardo Tostado-Morales Cynthia G. Torres, Vianey Melchor, José Quibrera, Carlos Velázquez-Ríos, Ángel Rito León-Ramírez, Juan Manuel Carreón-Guerrero, Eduardo Llausás-Magaña

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 89 **Células troncales mesenquimales: opción terapéutica en pacientes con SDRA, EPOC y COVID-19**
Braulio Alejandro Martínez-Zarco, María Guadalupe Jiménez-García, Rocío Tirado, Javier Ambrosio, Lilian Hernández-Mendoza

CASOS CLÍNICOS

- 102 **Síndrome de Senear-Usher (pénfigo seborreico): un caso excepcional**
Juan David Galán-Lozano, Julio César Velasco-Castro, Lorena García-Agudelo, Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez
- 107 **Una copa con final inesperado... Reacción adversa por agua tónica: reporte de un caso**
Lucía Moreno-Lozano, Teresa de Aramburu-Mera, Carmen Bermúdez-Hormigo, Geraldine Louise Pérez-Darnaudguilhem
- 111 **Erupción liquenoide medicamentosa con evolución desfavorable. Dificultades en el diagnóstico**
Jimena Laiseca-García, Carmen García Rodríguez, Estefanía Moreno-Mata

ORIGINAL ARTICLE

- 55 **DRESS syndrome induced by anti-TB drugs.**
Gandhi Fernando Pavón-Romero, María Itzel Parra-Vargas, Rodrigo Rosas-Fernández, Fernando Ramírez-Jiménez, Katia Vanessa Gutiérrez-Quiroz, Luis Manuel Terán
- 64 **Health related to quality life of patients with hereditary angioedema in Argentina. A multicenter study.**
Iris Medina, Darío Josviack, Alejandro Berardi, Cecilia Cavallo, Marcela Chinigo, Gonzalo Chorzepa, Gabriel Fueyo, Marcela García, Cora Onetti, Daniel Vázquez
- 72 **Adverse drug events in hospitalized patients: prevalence, causes and risk factors.**
María del Rocío Hernández-Morales, Jorge Manuel Ramírez-Sánchez, Eleazar Mancilla-Hernández, Norma Lara-Dávalos, Samara Nazarala-Sánchez, Margarita Aguirre-Barbosa
- 80 **Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children. Differences, and similarities in a pediatric center in Mexico.**
Miguel García-Domínguez, Nancy Anaya-Enríquez, Lynnete Luque-Vega, Saúl Canizales-Muñoz, Rosalino Flores, Edgardo Tostado-Morales Cynthia G. Torres, Vianey Melchor, José Quibrera, Carlos Velázquez-Ríos, Ángel Rito León-Ramírez, Juan Manuel Carreón-Guerrero, Eduardo Llausás-Magaña

REVIEW ARTICLE

- 89 **Mesenchymal stem cells: Therapeutic option in ARDS, COPD, and COVID-19 patients.**
Braulio Alejandro Martínez-Zarco, María Guadalupe Jiménez-García, Rocío Tirado, Javier Ambrosio, Lilian Hernández-Mendoza

CLINICAL CASES

- 102 **Senear-Usher syndrome (seborrheic pemphigus): An exceptional case.**
Juan David Galán-Lozano, Julio César Velasco-Castro, Lorena García-Agudelo, Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez
- 107 **A drink with an unexpected ending... Adverse reaction by tonic water: A case report.**
Lucía Moreno-Lozano, Teresa de Aramburu-Mera, Carmen Bermúdez-Hormigo, Geraldine Louise Pérez-Darnaudguilhem
- 111 **Lichenoid drug eruption with unfavorable evolution. Difficulties in diagnosis.**
Jimena Laiseca-García, Carmen García Rodríguez, Estefanía Moreno-Mata

El alergoide monomérico carbamilado es...

Libre de efectos secundarios

Actividad inmunológica conservada

Administración sublingual en tabletas

Seguridad y dosis exactas



Síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos

DRESS syndrome induced by anti-TB drugs.

Gandhi Fernando Pavón-Romero,¹ María Itzel Parra-Vargas,¹ Rodrigo Rosas-Fernández,² Fernando Ramírez-Jiménez,¹ Katia Vanessa Gutiérrez-Quiroz,¹ Luis Manuel Terán¹

¹ Departamento de Inmunogenética y Alergia, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

² Servicio de Pediatría, Hospital General de Playa del Carmen 18, Instituto Mexicano del Seguro Social, Quintana Roo, México.

Recibido: 21-07-2022

Aceptado: 23-04-2023

Publicado: 28-06-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i2.1151

Correspondencia

Luis Manuel Terán
 teranjlm@gmail.com

ORCID

Gandhi Fernando Pavón Romero

0000-0002-5152-3552

María Itzel Parra Vargas

0000-0002-2042-8093

Rodrigo Rosas Fernández

0000-0001-6469-3369

Fernando Ramírez Jiménez

0000-0002-7767-3495

Katia Vanessa Gutiérrez Quiroz

0000-0003-1755-7502

Luis Manuel Terán

0000-0003-1806-1779

Resumen

Objetivo: Describir el fenotipo del síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos.

Métodos: Estudio descriptivo efectuado a partir de la revisión de los expedientes de pacientes con síndrome de DRESS, identificados en la interconsulta del Departamento de Investigación en Inmunogenética y Alergia, del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Ismael Cosío Villegas, entre 2014 y 2020. Se realizó análisis de frecuencias. Las asociaciones entre biomarcadores y latencia se calcularon con la prueba de χ^2 y log-rank, y la evaluación del cambio en los biomarcadores con la prueba de Wilcoxon. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0.05$. Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS v.21.

Resultados: Se identificaron 15 pacientes, que representaron el 0.2% de los casos atendidos en el Departamento por algún padecimiento inmuno-alérgico (15/7052); las principales manifestaciones fueron: exantema (100%), eosinofilia (93%), fiebre (80%), adenomegalia (60%), daño renal (40%), daño hepático (33%) y latencia de 21 días. El daño hepático se asoció con latencia prolongada ($p = 0.02$). Posterior al tratamiento disminuyeron las concentraciones totales de eosinófilos ($p < 0.001$) y biomarcadores hepáticos y renales ($p < 0.04$). El síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos no se asoció con la cantidad de fármacos prescritos ni con el patrón de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis*.

Conclusión: El síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos es una reacción clínica atípica, similar a otros tipos de síndrome de DRESS que responden favorablemente a corticosteroides sistémicos.

Palabras clave: Síndrome de DRESS; fármacos antituberculosos; eosinófilos; tuberculosis.

Abstract

Objective: To describe the phenotype of DRESS syndrome induced by antituberculosis drugs.

Methods: Descriptive study, withdrawn from the review of the records of patients with DRESS syndrome, identified in the interconsultation of the Department of Research in Immunogenetics and Allergy, of the Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Ismael Cosío Villegas, among 2014 and 2020. Frequency analysis was performed. The associations between biomarkers and latency are calculated with the χ^2 test and log-rank, and the evaluation of the change in the biomarkers with the Wilcoxon test. The value of $p < 0.05$ is considered statistically significant. For data analysis, the SPSS v.21 program was obtained.

Results: 15 patients were identified; represented by 0.02% of total cases treated in the Department for so-me-immuno-allergic condition (15/7052); the main symptomatology were: rash (100%), eosinophilia (93%), fever (80%), adenomegaly (60%), kidney damage (40%), liver damage (33%), and latency of 21 days. Liver damage was associated with prolonged latency ($p = 0.02$). After treatment, the total levels of eosinophils ($p < 0.001$) and liver and kidney biomarkers ($p < 0.04$) decreased. DRESS syndrome induced by antituberculosis drugs is not associated with the number of drugs prescribed or with the pattern of resistance of *Mycobacterium tuberculosis*.

Conclusion: DRESS syndrome induced by antituberculosis drugs is an atypical clinical reaction, similar to other types of DRESS syndrome that respond favorably to systemic corticosteroids.

Keywords: DRESS syndrome; Antituberculosis drugs; Eosinophils; Tuberculosis.

ANTECEDENTES

Dentro de las reacciones graves a medicamentos no mediadas por algún mecanismo de hipersensibilidad tipo I se incluye el síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, o síndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Esta enfermedad se caracteriza por fiebre, exantema maculopapular, recuento elevado de eosinófilos¹ y manifestaciones clínicas multiorgánicas heterogéneas luego de la administración continua del fármaco sensibilizador, en un lapso de dos a ocho semanas.² **Figura 1**

La tuberculosis (TB), en cualquiera de sus manifestaciones clínicas, sigue siendo un problema de salud

pública.³ El tratamiento consiste en la combinación de fármacos antituberculosos durante dos años, según el tipo de afectación sistémica;⁴ no obstante, estas condiciones podrían predisponer a algunos pacientes al desarrollo del síndrome de DRESS.⁵

La principal información acerca del síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos (D-aTB) proviene de reportes de un solo caso.⁶ Describir el fenotipo clínico y los hallazgos de laboratorio, además de la evolución de los pacientes con D-aTB, fortalecerá el conocimiento disponible para que los especialistas establezcan el diagnóstico temprano e implementen el tratamiento adecuado, y de esta forma se eviten exacerbaciones, resistencia y aumento de la mortalidad por *Mycobacterium tuberculosis*.

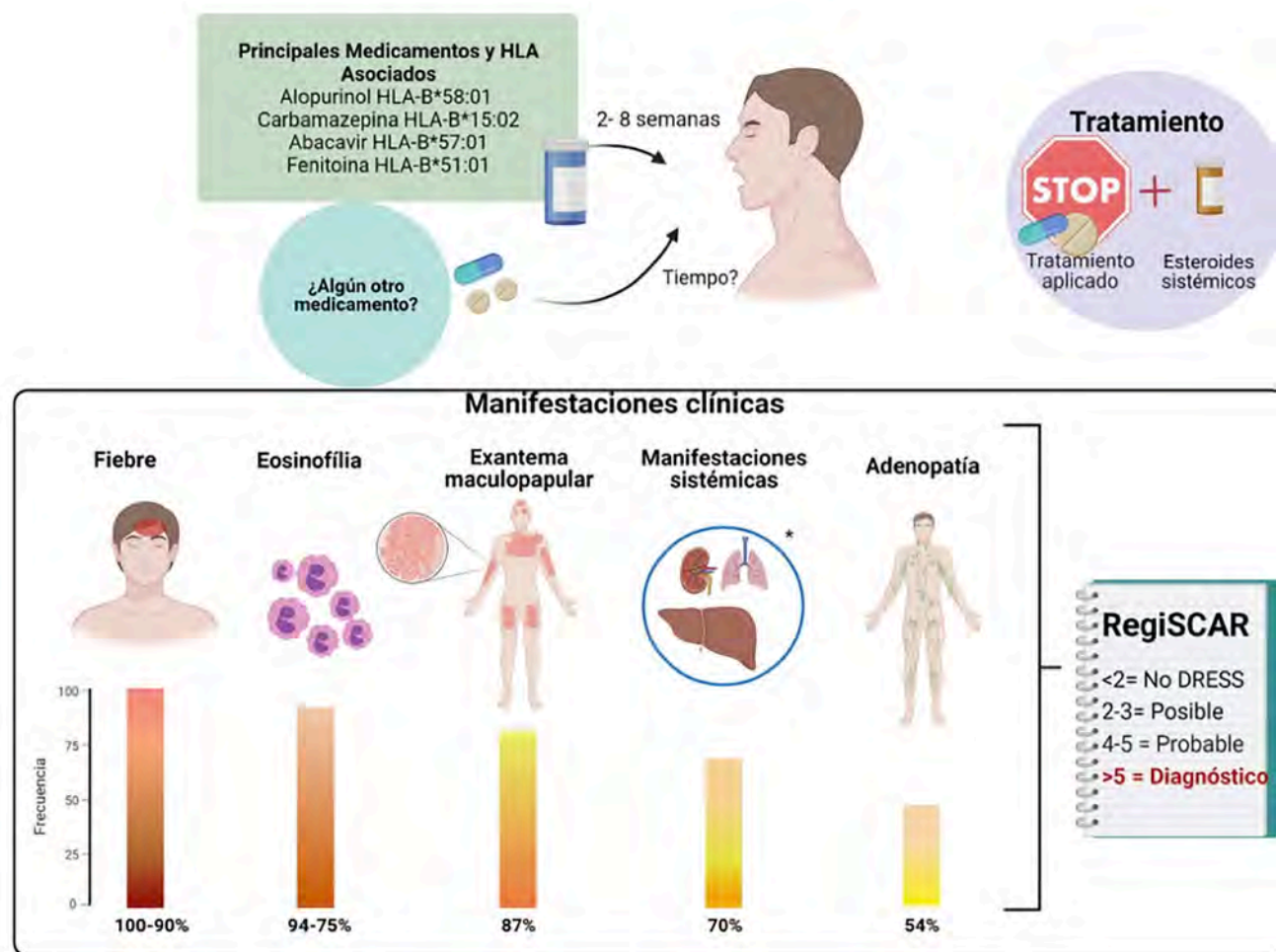


Figura 1. Manifestaciones del síndrome de DRESS.

MÉTODOS

Selección de pacientes

Estudio descriptivo efectuado a partir de la revisión de los expedientes de pacientes con síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos, identificados en la interconsulta del Departamento de Investigación en Inmunogenética y Alergia, del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, entre 2014 y 2020. Los expedientes elegibles debían contar con la siguiente información: 1) pacientes con tuberculosis diagnosticada por manifestaciones de tos crónica, hemoptisis, pérdida de peso y fiebre durante seis meses, y cualquier prueba confirmatoria (reacción en cadena de la polimerasa y técnica de resistencia a rifampicina; GeneXpert MTB/RIF o microscopia de esputo); 2) cuyo tratamiento antituberculoso fuese prescrito por un neumólogo o infectólogo; 3) pacientes con tuberculosis sin tratamiento para otra enfermedad (por ejemplo: virus de inmunodeficiencia humana-VIH, hepatitis, diabetes, hipertensión y cáncer); 4) las caracte-

rísticas del síndrome de DRESS se establecieron según el registro de puntuación de reacciones adversas cutáneas graves (RegiSCAR) por un alergólogo (**Cuadro 1**);⁷ y 5) haber contado con tratamiento para el síndrome de DRESS (suspensión del tratamiento antituberculoso y prescripción de corticosteroides sistémicos). La evaluación clínica y las pruebas de laboratorio se analizaron al momento del diagnóstico, cinco días y un mes posterior a la instauración del tratamiento médico.

Diagnóstico y tratamiento del síndrome de DRESS

La puntuación RegiSCAR se aplicó para todos los casos (**Cuadro 1**).⁷ Se definió “posible caso” de DRESS si el paciente tuvo una puntuación de 2-3, “probable caso” cuando tuvo una puntuación de 4-5 y “caso confirmado” si el paciente reportó una puntuación mayor de 5. El tratamiento se estableció en consenso con el grupo médico adscrito al Departamento de Inmunogenética y Alergia del INER, de acuerdo con las recomendaciones de la *American Academy of Dermatology (AAD)* publicadas en 2013.⁸

Cuadro 1. Sistema de puntuación RegiSCAR para establecer el diagnóstico de síndrome de DRESS

Items	Puntaje		
	No	Sí	Desconocido
Fiebre mayor de 38.5 °C	-1	0	-1
Ganglios linfáticos aumentados de tamaño (más de dos sitios, mayor de 1 cm)	0	1	0
Linfocitos atípicos	0	1	0
Eosinofilia			
700 - 1499 cels/mm ³ o 10-19.9%	0	1	
≥ 1500 cels/mm ³ o ≥ 20%		2	
Erupción cutánea			
Extensión mayor del 50%	0	1	
Al menos dos de los siguientes criterios: edema, infiltración, púrpura, descamación	-1	1	
Biopsia que sugiere síndrome de DRESS	-1	0	
Afectación de órganos internos			
Uno	0	1	0
Dos o más		2	
Curación después de 15 días	-1	0	-1
Evaluación de causas adicionales (ANA's, hemocultivo; serología para VHA/VHB/VHC, <i>Chlamydia/Mycoplasma</i> ; si ninguna de estas es positiva y más de 3 negativas)	0	1	0

DRESS: *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*; ANA's: anticuerpos antinucleares; VHA: virus hepatitis A; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C.



En este estudio no se obtuvieron muestras biológicas para ensayos ni protocolos de investigación; tampoco se aplicaron maniobras experimentales ni se divulgaron datos personales. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para la atención médica en la institución (INER-CEECL-01-07-2012) y el formato institucional de protección de datos personales (INER-TS-14-01-2013).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron en medianas y rangos intercuartílicos (p25-p75). El tiempo de diagnóstico (t0) se comparó con el tiempo de curación del síndrome de DRESS (t1), según la prueba de Wilcoxon, y los análisis entre poblaciones se realizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. La latencia se analizó con la prueba de Kaplan-Meier y *Log Rank*. Se obtuvieron frecuencias para las variables cualitativas y se compararon con la prueba de χ^2 . Todos los datos se analizaron con el programa SPSS v.21 (IBM corporation, New York, USA.). Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Diagnóstico del síndrome de DRESS

Se identificaron 15 pacientes con síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos, que representaron el 0.2% de los casos atendidos en el Departamento por algún padecimiento inmuno-alérgico (15/7052); 11 de 15 (73.3%) fueron hombres; la mediana de edad fue de 46 años (24-59) y el índice de masa corporal de 23 kg/m² (17-24). Al momento del diagnóstico de síndrome de DRESS todos los pacientes manifestaron exantema, 12 de 15 (80%) fiebre y 9 de 15 (60%) adenomegalia. En cuanto al recuento de leucocitos, los pacientes mostraron valores normales (11,140 cels/mm³), aunque los eosinófilos se encontraban elevados en todos los casos, y 9 de 15 (60%) tenían hipereosinofilia (>1,500 cels/mm³); en cambio, el conteo de eosinófilos de los demás pacientes mostró una mediana de 820 cels/mm³ (500-1400 cels/mm³). Respecto al daño a órgano blanco, 9 de 15 (60%) tuvieron afectación de un órgano (hígado o riñón) y solo 1 tuvo afectación simultánea de ambos órganos. Las concentraciones medias de los biomarcadores de daño hepático fueron: AST (Aspar-

tato Aminotransferasa) 27 U/L (16-274), ALT (Alanina Aminotransferasa) 23 U/L (12-165) y creatinina 0.91 mg/dL (0.61-1.32) para daño renal; sin embargo, 5 de 15 (53.3%) pacientes que tuvieron daño hepático reportaron medianas de 340 UI/L para AST y 222 UI/L de ALT. Se observó que 6 de 15 (40%) tuvieron alteración renal (1.3 mg/dL de creatinina). En todos los casos se excluyó infección por VIH y hepatovirus. La media de RegiSCAR fue de 6 puntos.

La curva de supervivencia informó que el 50% de los pacientes manifestaron síndrome de DRESS a los 21 días (4-31 días; **Figura 2**). La transaminasemia se asoció con latencia prolongada ($p = 0.02$); no obstante, los recuentos elevados de eosinófilos mostraron significación estadística (**Figura 3**). No hubo correlación ni asociación entre las variables cuantitativas ni cualitativas de RegiSCAR ($p > 0.05$).

Evolución

Después de cinco días de tratamiento con corticosteroides sistémicos (prednisona 50 mg), la concentración total de eosinófilos disminuyó cinco veces, de 1500 a 300 cels/mm³ ($p < 0.001$). De igual forma, en

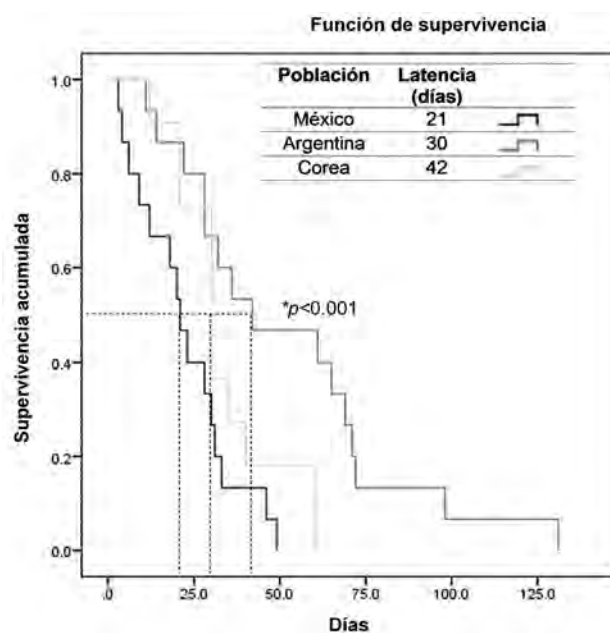


Figura 2. Comparación entre series de casos. *Log-Rank entre series de casos ($p < 0.001$). A) Pacientes mexicanos vs coreanos ($p = 0.006$). B) Pacientes mexicanos vs argentinos ($p = 0.06$). C) Pacientes argentinos vs coreanos ($p = 0.14$).

los pacientes que tuvieron daño a órgano blanco (hepático o renal), los valores de AST, ALT y creatinina disminuyeron significativamente ($p = 0.04$, para cada uno; **Figura 4**). Durante el período de tratamiento fueron desapareciendo la fiebre, la linfadenopatía y las manifestaciones cutáneas. Los biomarcadores implicados en la puntuación RegiSCAR se mantuvieron dentro de los límites de referencia 28 días posteriores a la finalización del tratamiento ($p > 0.05$). No se reportaron defunciones por síndrome de DRESS ni complicaciones inherentes a la suspensión de los anti-fímicos, como la hemoptisis.

Medicamentos antituberculosos

La mayoría de los pacientes diagnosticados con síndrome de DRESS recibían al menos dos medicamentos, 8 de 15 (53.3%) fueron tratados con el régimen DoTBal (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol, SILANES, México); específicamente, 11 de 15 (73.3%) recibía etambutol, 10 de 15 (66.6%) isoniazida, 9 de 15 (60%) pirazinamida, 8 de 15 (53%) de rifampicina, 3 de 15 (20%) capreomicina y 2 de 15 (13.3%) moxifloxacina. Además, se encontró que 8 de 15 (53.3%) tenían *Mycobacterium tuberculosis* sin

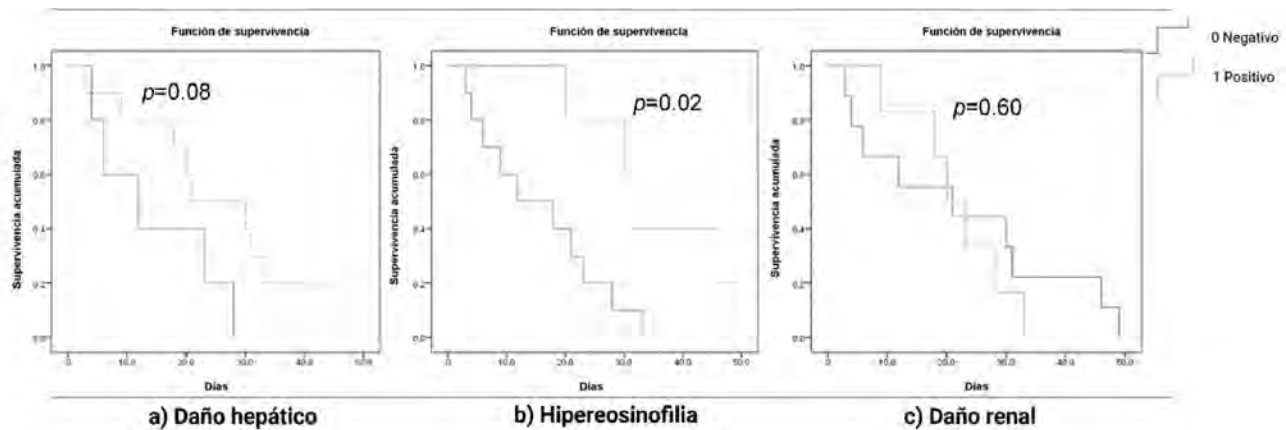


Figura 3. Asociación entre eosinofilia y daño de órganos con la latencia del síndrome de DRESS.

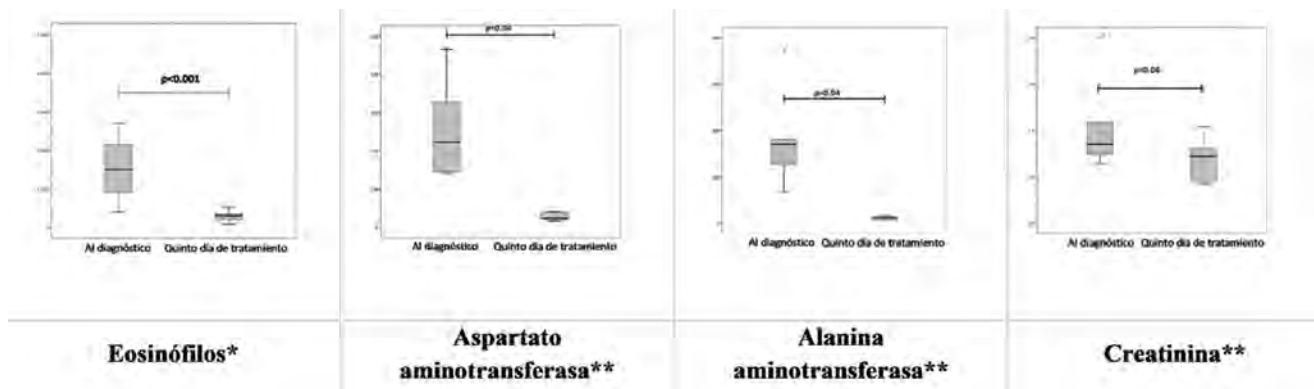


Figura 4. Evaluación de biomarcadores en síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos. Comparación de valores al momento del diagnóstico (t_0 =Al diagnóstico) vs cinco días de tratamiento (t_1 = 5° postratamiento). * p de todos los pacientes., † p de pacientes con daño orgánico exclusivo.

patrón de resistencia. No encontramos asociación estadística entre la latencia de DRESS y el esquema terapéutico, la cantidad de medicamentos antituberculosos ni el patrón de resistencia ($p > 0.05$; **Figura 5**).

DISCUSIÓN

Este estudio describe el patrón clínico del síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos, caracterizado por hipereosinofilia y menor frecuencia de daño orgánico. El síndrome de DRESS no es una reacción frecuente, se estima que 1 de cada 1000 exposiciones a cualquier medicamento puede inducir esta enfermedad.⁹ La mayor parte de la evidencia del síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos proviene de informes de casos (34 de 37), con un promedio de 1.12 por artículo, y escasos reportes en la bibliografía describen series de casos (3 de 37). En este contexto, la prevalencia de síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos reportada es muy baja [Argentina 0.7%¹⁰ y Corea 1.2%¹], lo que coincide con nuestro estudio.

Los hallazgos clínicos y de laboratorio reportados fueron similares a los de otras series de síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos.^{1,5,10} Sin embargo, los pacientes mexicanos fueron más jóvenes, tuvieron concentraciones de eosinófilos más bajas y latencia más corta comparados con sujetos de series de Corea y Argentina (**Figura 2, Cuadro 2**). Este patrón clínico y de laboratorio del síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos es diferente al reportado en la bibliografía respecto de otros medicamentos asociados con el síndrome. Por ejemplo, los recuentos elevados de eosinófilos no es-

tuvieron en proporción similar a los reportados con alopurinol (<62%), fármacos antiepilépticos (<72%) o abacavir (9%), y el deterioro hepático y renal fueron menores a los descritos con carbamazepina (100%) y alopurinol (91%).^{11,12}

Los hallazgos de esta investigación sugieren que la latencia observada es probablemente la real para este grupo de fármacos, aunque se desconocen los detalles específicos del tratamiento antituberculoso en las otras series. El hallazgo se encuentra dentro del intervalo de tiempo descrito con otros fármacos causales, sobre todo los antiepilépticos (~30 días).¹³ La identificación de este periodo es relevante para el personal de salud, porque la latencia prolongada se asocia con mayor daño hepático.⁵ La mayor parte de las series de síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos establecieron el diagnóstico con puntaje RegiSCAR menor de 5 y los reportes de casos ($n = 1$) demostraron un valor de 4 puntos (caso probable para ambos puntajes). En cambio, este estudio demostró una mediana de 6 puntos, condición necesaria y suficiente para confirmar el diagnóstico.⁷

La prescripción de corticosteroides sistémicos demostró un efecto favorable en nuestros casos, con disminución de los síntomas y de las concentraciones de eosinófilos y aminotransferasas después de la administración, pues se ha observado que disminuye la producción de células T, se inhibe la reactivación del herpesvirus y previenen las respuestas autoinmunes en el síndrome de DRESS.¹⁴ Sin embargo, a diferencia de otras enfermedades, como la gota o epilepsia, la tuberculosis es una enfermedad infecciosa, por lo que la prescripción de corticosteroides se considera una

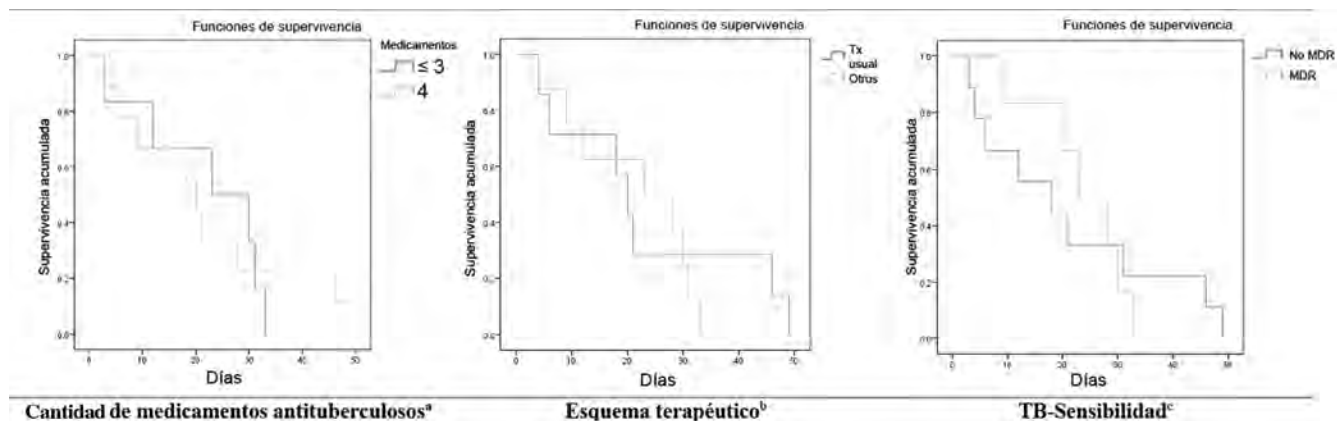


Figura 5. Asociación entre el esquema terapéutico y sensibilidad de la tuberculosis, con latencia del síndrome de DRESS.

Cuadro 2. Comparación de características clínicas y hallazgos de laboratorio entre series de síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos

Variable	Serie de casos					México vs Corea	México vs Francia	México vs Argentina	Francia vs Corea
	Global	México	Corea	Francia	Argentina	p			
n	108	15	15	67	11				
Género masculino n (%)	64 (59)	11 (73.33)	8 (53.33)	40 (59)	5 (45)	.44	.38	.3	.38
Edad	50 (24-74)	46 (24 - 59)	65 (48 - 74)	61 (41 - 74)	31 (27 - 35)	-	-	-	-
Eosinófilos cels / mm ³	1190 (1137 - 2872)	1500 (900 - 2300)	2270 (1680 - 4920)	SD	3080 (2500 - 4200)	-	-	-	-
≥ 1,500 cels / mm ³	63 (64)*	8 (53.3)	12 (80)	43 (68.3)	SD	1	.73	-	.36
AST UI / L	39 (21 -149)	27 (16 - 274)	53 (33 - 139)	SD	SD	-	-	-	-
> 100 n (%)	10 (30)	5 (33)	5 (33)	SD	SD	1	-	-	-
ALT UI / L	26 (17 - 41)	23 (12 - 165)	34 (19 - 123)	SD	SD	-	-	-	-
> 100 n (%)	10 (30)	5 (33)	5 (33)	SD	SD	1	-	-	-
Daño hepático n (%)	56 (57)	5 (33)	5 (33)	46 (68.7)	SD	1	.017	-	.017
Creatina mg / dL	.80 (.61 - 1.44)	.91 5 (.61 - 1.32)	.80 (.60 - 2.10)	SD	SD	-	-	-	-
Daño renal n (%)	37 (38)	6 (40)	5 (33)	26 (38.8)	SD	1	1	-	.77
Fiebre n (%)	87 (80)	12 (80)	14 (93)	61 (91)	SD	.59	.35	-	1
Linfadenopatía (%)	44 (45)	9 (60)	7 (77)	28 (41.8)	SD	.71	.25	-	.77
Exantema n (%)	30 (100)	15 (100)	15 (100)	65 (97)	SD	.48	1	-	1
Latencia en días	29(9-71)	21 (9 - 31)	42 (28 - 71)	24 (16 -36)	30 (21 - 40)	.006	.01	.06	SD

AST-asparto aminotransferencia; ATL-alanina aminotransferencia; SD-sin datos

estrategia controvertida^{15,16} (pues se dispone de escasa evidencia acerca del tema), al igual que la suspensión de fármacos antituberculosos asociados con el síndrome de DRESS. En nuestra experiencia, la administración de corticosteroides sistémicos y la suspensión de fármacos antituberculosos no representaron ningún riesgo, por lo que estas estrategias terapéuticas son seguras para los pacientes; sin embargo, se ha descrito que en los escenarios clínicos más agresivos inducidos por la tuberculosis (como en casos de hemoptisis), se reportan después de cinco años.¹⁷ Asimismo, en el presente estudio no se encontró que el síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos se relaciona con la cantidad de medicamentos antituberculosos ni el patrón de resistencia a *Mycobacterium tuberculosis*. No obstante, se requieren estudios multicéntricos para

confirmar estas aseveraciones.²³ Es importante aclarar que esta enfermedad es una reacción tipo B provocada por medicamentos,^{1,22} y no se asocia con ninguna marca de medicamento o esquema terapéutico específico.²⁴

En este estudio no pudimos desarrollar un método diagnóstico para investigar el tipo de fármaco responsable. La prueba de parche es cuestionable, a pesar de haberse utilizado en otros reportes, porque su sensibilidad varía dependiendo del fármaco causal, concentración del medicamento implementado, falta de estandarización de las concentraciones, uso de vehículos, preparaciones y estabilidad, además del conocimiento del fármaco. Con base en esto, se recomienda retirar los corticosteroides para mejorar la sensibilidad de la prueba, lo que sería un problema

en pacientes con esta enfermedad.¹⁸ Estas pruebas se indican para evaluar los alérgenos asociados con dermatitis alérgica de contacto.¹⁹ Asimismo, la falta de evaluación de herpes virus tipo 6 (HHV-6) y linfocitos atípicos en los pacientes fueron dos de las limitaciones del estudio. En el primer caso, la reacción en cadena de la polimerasa para HHV-6 no es un estudio habitual para enfermedades de la piel, debido a la dificultad para identificarlo por factores inherentes a su triada ecológica, así como la limitación de algunos centros de salud para la obtención de esta prueba.²⁰ Además, la determinación de linfocitos se reserva para cierto tipo de enfermedades, como el linfoma.²¹ En ambos casos, estas enfermedades fueron desestimadas en los pacientes con base en el interrogatorio.

CONCLUSIONES

El síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos tiene un perfil clínico y de laboratorio específico, caracterizado por hipereosinofilia y baja proporción de daño hepático-renal, con latencia similar a la de otros fármacos implicados en el síndrome de DRESS, y su evolución no está asociada con la cantidad de antifímicos prescritos ni patrones de resistencia. Los pacientes con este síndrome reaccionan favorablemente al tratamiento con corticosteroides sistémicos por vía oral en pocos días, y la evolución es adecuada en pacientes que padecen tuberculosis.

Agradecimientos

Este estudio se realizó con el apoyo de M.C.P. Nancy Haydée Serrano Pérez, M.C. Michelle Alejandra Rodríguez Cervantes y M.C.P. Esmeralda Melgoza Ruiz.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento externo.

Declaración de ética

En el presente estudio no se obtuvieron muestras biológicas para ensayos o protocolos de investigación, no se aplicaron maniobras experimentales ni se divulga-

ron datos personales. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para la atención médica en nuestra institución (INER-CEECL-01-07-2012) y el formato institucional de protección de datos personales (INER-TS-14-01-2013).

REFERENCIAS

1. Jung HY, Park S, Shin B, Lee JHH, et al. Prevalence and Clinical Features of Drug Reactions With Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome Caused by Antituberculosis Drugs: A Retrospective Cohort Study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11 (1): 90-103.
2. Tashiro Y, Azukizawa H, Asada H, Niihara H, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms due to lamotrigine differs from that due to other drugs. *J Dermatol* 2019; 46 (3): 226-33.
3. Urbanowski ME, Ordonez AA, Ruiz-Bedoya CA, Jain SK, Bishai WR. Cavitory tuberculosis: the gateway of disease transmission. *Lancet Infect Dis* 2020 ;20 (6): e117-28.
4. Caminero JA. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. *Int Union Against Tuberc Lung Dis (The Union)*. 2013.
5. Allouchery M, Logerot S, Cottin J, Pralong P, et al. Antituberculosis Drug-Associated DRESS: A Case Series. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (4): 1373-80.
6. Carneiro-Leão L, Gomes I, Freitas C, Costa E, et al. Multiple Drug Hypersensitivity Syndrome to Antituberculosis Drugs: A Case Report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30 (1): 70-1.
7. Kardaun Sylvia H., Mockenbaupt Maja RJC. Comments on: DRESS syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 1000-1000.
8. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2013; 68 (5): 709.e1-709.e9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602183/>
9. De A, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, Biswas P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An update and review of recent literature. In: *Ind J Dermatol. Medknow Publications*; 2018. p. 30-40.
10. Palmero D, Castagnino J, Musella RM, Mosca C, et al. Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. *Int J Tuberc Lung* 2013; 17 (1): 76-8.
11. Peyrière H, Dereure O, Breton H, Demoly P, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006; 155 (2): 422-8.
12. Chiou C, Yang L, Hung S, Chang Y, Kuo T, Ho H, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2008; 22 (9): 1044-9.



13. Sim DW, Yu JE, Jeong J, Jung JW, et al. Variation of clinical manifestations according to culprit drugs in DRESS syndrome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019; 28 (6): 840-8.
14. Tohyama M, Hashimoto K, Oda F, Namba C, Sayama K. Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Dermatol* 2020; 47 (5): 476-82.
15. Critchley J, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13 (3): 223-37.
16. Critchley J, Orton L, Pearson F. Adjunctive steroid therapy for managing pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): 1-88.
17. World Health Organization. Tuberculosis Control in Refugee Situations. 1997: 7-8.
18. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143 (1): 66-73.
19. Uyesugi BA, Sheehan MP. Patch Testing Pearls. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56 (1): 110-8.
20. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28 (2): 313-35.
21. Roschewski M, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis. *Cancer J* 2012; 18 (5): 469-74.
22. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, et al. The Frequency and Clinical Features of Hypersensitivity Reactions to Antiepileptic Drugs in Children: A Prospective Study. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 6 (6): 2043-50.
23. Cheng A, Kessler D, Mackinnon R, Chang TP, Nadkarni VM, Hunt EA, et al. Conducting multicenter research in healthcare simulation: Lessons learned from the INSPIRE network. *Adv Simul* 2017; 2 (1): 6.
24. Iasella CJ, Johnson HJ, Dunn MA. Adverse Drug Reactions: Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic). *Clin Liver Dis* 2017; 21 (1): 73-87.

Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con angioedema hereditario de Argentina. Estudio multicéntrico

Health related to quality life of patients with hereditary angioedema in Argentina. A multicenter study.

Iris Medina,¹ Darío Josviack,² Alejandro Berardi,³ Cecilia Cavallo,⁴ Marcela Chinigo,⁵ Gonzalo Chorzepa,⁶ Gabriel Fueyo,⁷ Marcela García,⁸ Cora Onetti,⁹ Daniel Vázquez¹⁰

Resumen

Objetivos: Describir la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes adultos, ambulatorios y estables con angioedema hereditario, mediante cuestionarios validados.

Métodos: Estudio descriptivo, transversal y observacional, llevado a cabo en pacientes con angioedema hereditario, procedentes de la Ciudad de Buenos Aires y sus provincias: Corrientes, Chubut, Entre Ríos y Santa Fe. Se aplicaron los cuestionarios HAE-QoL y SF-12v2 para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud.

Resultados: Se incluyeron 100 pacientes, con mediana de edad de 41.5 años (rango: 18-77), principalmente de género femenino (65%). La forma más frecuente de angioedema hereditario fue el tipo 1 (79%). Los casos asintomáticos, leves, moderados y severos representaron el 6, 29, 38 y 27%, respectivamente. El 17% recibía profilaxis a largo plazo. Icatibant fue el tratamiento más prescrito para los episodios agudos de angioedema. Todos los puntajes de los dominios de salud del SF-12v2 fueron menores de lo esperado, excepto "vitalidad" y "funcionamiento físico". Se observó disminución en los puntajes totales y en todos los dominios del HAE-QoL. Se reconocieron diferencias entre las mujeres y los hombres, y para grupo etario en los puntajes de los dominios específicos.

Conclusión: La calidad de vida relacionada con la salud disminuyó considerablemente en pacientes argentinos con angioedema hereditario al aplicar los cuestionarios HAE-QoL y SF-12v2. Es importante desarrollar estrategias multidisciplinarias para abordar esta enfermedad compleja.

Palabras clave: Angioedema hereditario; calidad de vida relacionada con la salud; HAE-QoL; SF-12v2; Argentina.

Abstract

Objective: To describe health related quality of life in a cohort of stable adult outpatients with hereditary angioedema (HAE) with validated tools.

Methods: An observational, cross-sectional, and descriptive study was performed, carried out in patients with hereditary angioedema, coming from the City of Buenos Aires and its provinces: Corrientes, Chubut, Entre Ríos and Santa Fe. The HAE-QoL and SF-12v2 health questionnaires were applied to assess the related quality of life with health.

Results: 100 patients were included; median age: 41.5 years (range: 18-77); 65% were female, and 79% had type 1 HAE. Asymptomatic, mild, moderate and severe cases accounted for 6, 29, 38, and 27% of participants, respectively. Seventeen percent of patients were receiving long-term prophylaxis. Icatibant was the most frequent treatment for acute episodes. All health domains SF-12v2 scores were lower than expected in general population, excepting "vitality" and "physical functioning". Total and all specific domains HAE-QoL scores were reduced. Differences between women and men and in every age-defined group were demonstrated for several specific domains.

Conclusions: Health related to quality life was notably reduced in Argentinean patients with HAE, when implementing the HAE-QoL, and SF-12v2 questionnaires. The need for multidisciplinary strategies approaching this complex disease is highlighted.

Keywords: Hereditary angioedema; Health-related quality of life; HAE-QoL; SF-12v2; Argentina.

¹ Centro Médico Vitae, 9 de Julio, Buenos Aires, Argentina.

² Instituto de Medicina Respiratoria, Rafaela, Santa Fe, Argentina.

³ Instituto de Asma, Alergia y Enfermedades Respiratorias, Corrientes, Argentina.

⁴ Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos, Argentina.

⁵ Hospital Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos San Juan de Dios, La Plata, Argentina.

⁶ Sanatorio Parque, Rosario, Argentina.

⁷ Centro Cardiológico Trelew, Trelew, Argentina.

⁸ Hospital Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.

⁹ Hospital General De Agudos José María Penna, Buenos Aires, Argentina.

¹⁰ Clínica Privada Monte Grande, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia

Iris Medina
irisvmedina@gmail.com

Recibido: 29-03-2023

Aceptado: 21-04-2023

Publicado: 28-06-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i2.1247

ANTECEDENTES

El angioedema hereditario es una enfermedad potencialmente mortal, caracterizada por crisis de edema submucoso y cutáneo.¹ Recientemente, la investigación biomédica ha identificado la deficiencia funcional del inhibidor C₁ (C1INH) como pieza clave en la fisiopatología del angioedema hereditario, mientras que la bradicinina se ha reconocido como el mediador biológico de la inflamación,^{1,2} que suele afectar las extremidades, el rostro, el aparato gastrointestinal, la laringe y la zona urogenital.³ Estos episodios pueden registrar variaciones impredecibles en términos de gravedad, frecuencia y zona afectada, y contribuir con el riesgo de asfixia.^{1,3,4} Los primeros síntomas aparecen en la infancia temprana y persisten a lo largo de la vida, aunque suele observarse una demora entre el inicio de los síntomas de la enfermedad y la confirmación del diagnóstico de angioedema hereditario.⁵ Como consecuencia, el diagnóstico erróneo y tratamiento inadecuados son habituales en pacientes con angioedema hereditario y pueden pasar más de 10 años hasta su confirmación.^{3,5} Se estima que la prevalencia de angioedema hereditario es de 1 en 50,000 individuos (rango: 1/10.000-150.000 a nivel global),^{1,5} aunque probablemente sea más alta debido al diagnóstico tardío e inadecuado.

En la actualidad, el angioedema hereditario se clasifica en dos tipos principales: 1) angioedema hereditario por deficiencia de C1INH y 2) angioedema hereditario con función normal de C1INH. El angioedema por deficiencia de C1INH se subdivide en AEH tipo 1 (caracterizado por concentraciones deficientes de la proteína C1INH y su función) y AEH tipo 2 (caracterizado por valores normales de la proteína C1INH, pero con disfunción de C1INH).⁶ Hasta el momento se desconoce la fisiopatología del angioedema hereditario con función normal de C1INH; esta forma de la enfermedad se asocia con múltiples mutaciones subyacentes, incluidas las que afectan a los genes que codifican el factor de coagulación FXII, plasminógeno, angiopoyetina 1, quininógeno 1, mioferlina y heparán sulfato.⁶

Todos los tipos de angioedema hereditario son crónicos y debilitantes, con una carga elevada de la enfermedad, debido a los diagnósticos erróneos, características de las crisis y alta prevalencia de depresión y ansiedad relacionadas.⁷ Las crisis de angioedema he-

reditario son dolorosas y pueden ocurrir en intervalos variables.⁷ Estas características tienen repercusión desfavorable en la calidad de vida relacionada con la salud.

La falta de información de la enfermedad entre los profesionales de la salud, los efectos adversos del tratamiento y la poca disponibilidad del tratamiento representan un problema importante. Asimismo, existen numerosas barreras que deben abordarse para optimizar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con angioedema hereditario en América Latina.⁸ Las nuevas terapias específicas desempeñan un papel fundamental en la mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud;^{1,8} sin embargo, se requieren datos representativos que permitan evaluar esta cuestión en la población argentina con angioedema hereditario.

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue: describir la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con angioedema hereditario en Argentina mediante cuestionarios validados.

MÉTODOS

Estudio descriptivo, transversal y observacional, llevado a cabo en nueve centros de salud especializados para la atención de pacientes con angioedema hereditario en Argentina, procedentes de la Ciudad de Buenos Aires y las provincias: Corrientes, Chubut, Entre Ríos y Santa Fe. Los *criterios de inclusión* fueron: pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de angioedema hereditario confirmado por pruebas de laboratorios. Los pacientes fueron contactados por vía telefónica para participar en el estudio o, bien, durante la consulta programada. Se les explicó que el enrolamiento era voluntario y si decidían no participar, esto no afectaría el tratamiento ni la relación con su médico. El período de enrolamiento tuvo una duración de 6 meses.

Los datos demográficos (sexo, edad, raza, grupo étnico, máximo nivel educativo alcanzado) y clínicos (gravedad del angioedema hereditario, tratamiento profiláctico a largo plazo [TPLP] y tratamiento de los episodios agudos) fueron recolectados por los médicos tratantes mediante un cuestionario estandarizado. La gravedad del angioedema hereditario se clasificó en asintomática (sin episodios de angioedema y sin TPLP), leve (sin episodios de angioedema que amena-

zan la vida, sin TPLP y ≤ 6 episodios/año), moderada (sin episodios de angioedema que amenazan la vida y ≤ 12 episodios/año con TPLP, excluido el tratamiento de mantenimiento con concentrados plasmáticos derivados del C1INH [pdC1INH] o > 6 episodios/año sin TPLP) y severa (episodios de angioedema que amenazan la vida y/o > 12 episodios/año con TPLP y/o tratamiento de mantenimiento con pdC1INH).⁹

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante los cuestionarios HAE-QoL (versión para adultos, Argentina [español] v2.0) y SF-12v2. El HAE-QoL es un cuestionario específico, validado, que permite evaluar la calidad de vida de sujetos con angioedema hereditario; incluye 25 ítems en 7 dimensiones (dificultades en el tratamiento, función física y salud general, estigma asociado con la enfermedad, rol social y emocional, preocupación respecto a la descendencia, percepción de control sobre la enfermedad y salud mental), con un rango de puntaje total de 25-135 puntos.⁹ El SF-12 (la versión práctica y abreviada del Cuestionario de Salud de 36 ítems) es una herramienta confiable y válida para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud. El SF-12v2 contiene 8 subescalas que incluyen funcionamiento físico, limitaciones en el rol por problemas de salud física, dolor corporal, percepciones de la salud general, vitalidad, funcionamiento social, limitaciones en el rol por problemas emocionales y salud mental.¹⁰ Tanto en el SF-12v2 como en el HAE-QoL, los puntajes más altos representan mejor calidad de vida relacionada con la salud.

El estudio fue aprobado por el comité de ética local de cada centro participante y de conformidad con la normativa nacional en materia de investigación clínica observacional (Resolución 1480/2011 del Ministerio de Salud argentino), en cumplimiento con la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento escrito de todos los participantes.

Los datos recolectados se mantuvieron en anonimato y se analizaron centralmente. Las variables continuas se presentaron con media y desviación estándar, o mediana y cuartiles, según la distribución. Las variables categóricas se mostraron con porcentajes y se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se implementaron las pruebas paramétricas o no paramétricas (según la distribución de las variables cuantitativas), y la de χ^2 o exacta de Fisher, según correspondieran, para las variables categóricas. No se imputaron los valores

faltantes. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0.05$. Los datos se tabularon mediante hojas de cálculo y se analizaron con los programas IBM SPSS® Statistics v20.0.0 y Quality Metric PRO CoRE Smart Measurement® 2.0.7653.27808.

RESULTADOS

Resultados clínicos y demográficos

Se registraron 100 pacientes adultos ambulatorios con angioedema hereditario, atendidos en nueve centros especializados. La mediana de edad fue de 41.5 años (rango: 18 a 77). El 65% fueron mujeres y el 76% contaba con estudios de secundario o nivel superior. Todos los pacientes se autodefinieron caucásicos hispanos.

La proporción de casos asintomáticos, leves, moderados y graves fue del 6, 29, 38 y 27%, respectivamente. La distribución por tipos de angioedema hereditario se describe en la **Figura 1**; el tipo 1 fue la forma más frecuente de la enfermedad.

El TPLP se indicó en el 17% de los pacientes con angioedema hereditario, principalmente danazol, lo que representó el 64.7% de los casos. El resto de los pacientes recibió ácido tranexámico y pdC1INH. Se informaron eventos adversos en un paciente que recibía danazol (hipertensión, obesidad e hipertrichosis). No se registraron eventos adversos graves en los pacientes que recibieron TPLP.

La mayoría (96%) de los pacientes reclutados había recibido tratamiento para los episodios agudos de angioedema hereditario e icatibant fue el medicamento más prescrito (**Figura 2**). Se informaron eventos adversos en 4 pacientes que recibían icatibant (4.16%), incluido: dolor en el sitio de aplicación ($n = 2$), dolor abdominal y cefalea. Se informó 1 caso de evento adverso grave (reacción anafiláctica), en un paciente tratado con icatibant.

Resultados de HAE-QoL

Los puntajes totales e individuales por dominio del HAE-QoL disminuyeron en nuestra población. Comparado con las mujeres, los puntajes totales fueron significativamente más bajos en hombres de entre 18 y 35 años ($p = 0.04237$, prueba U de Mann-Whitney).

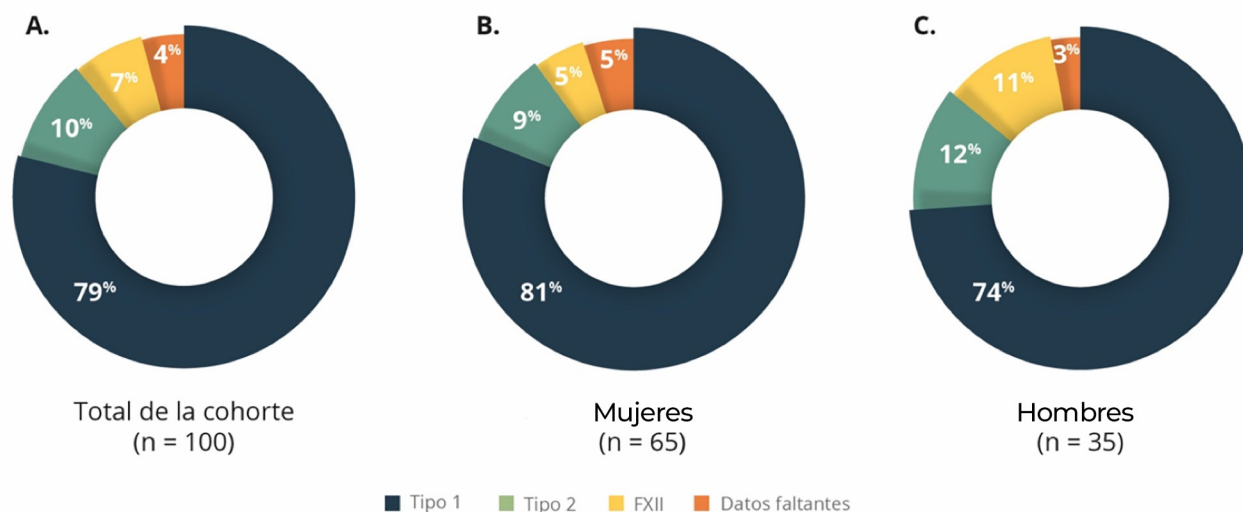


Figura 1. Distribución de tipos de angioedema hereditario.

En las mujeres, los puntajes totales e individuales por dominio estuvieron por debajo del percentil 50, excepto “preocupación respecto a la descendencia” en las pacientes más jóvenes (grupos de entre 18-35 años y 35-50 años) y “estigma asociado con la enfermedad”, en las pacientes de edad más avanzada. No se observaron diferencias significativas en los puntajes totales e individuales por dominio entre los subgrupos definidos por edad. Estos datos se detallan en el **Cuadro 1**.

En los hombres, los puntajes totales e individuales por dominio se mantuvieron por debajo del percentil 50, excepto “preocupación respecto a la descendencia” y “rol social y emocional” (en pacientes más jóvenes), y “función física y salud general”, “estigma asociado con la enfermedad” y “rol social y emocional” (pacientes de edad avanzada). En los hombres mayores de 50 años, los puntajes totales e individuales por dominio estuvieron por debajo del percentil 25, excepto “preocupación respecto a la descendencia”. Estos datos se muestran en el **Cuadro 2**.

Los principales factores implicados con el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud fueron diferentes entre los subgrupos definidos por edad y sexo. Las muestras pequeñas de los subgrupos de hombres impidieron realizar la comparación estadística formal basada en el sexo. En el **Cuadro 3** se muestra la información completa.

Resultados de SF-12v2

Todos los puntajes de los dominios de salud física y mental del SF-12v2 de nuestra cohorte *versus* población general fueron más bajos de lo esperado, excepto “vitalidad” y “funcionamiento físico” (**Figura 3**). Se realizó una prueba de detección de depresión con resultado positivo; y la tasa de riesgo de depresión en nuestra muestra fue del 39 vs 20% de la población general.

DISCUSIÓN

Este estudio, emprendido en una cohorte nacional de pacientes adultos ambulatorios con angioedema hereditario de Argentina, reportó una reducción drástica en la calidad de vida relacionada con la salud estimada con dos cuestionarios validados. La calidad de vida relacionada con la salud suele definirse en función de la percepción individual de la enfermedad en múltiples aspectos de la vida del paciente, incluidos los dominios físico, psicológico, social y somático del funcionamiento y el bienestar.¹¹ Los estudios asociados con la carga de la enfermedad y la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud mediante cuestionarios validados se han convertido en un recurso clave para el tratamiento integral de pacientes con angioedema hereditario.¹¹ La gravedad y frecuencia de los episodios agudos influyen significativamente en la carga de

Cuadro 1. Puntajes del Cuestionario HAE-QoL, según la edad en mujeres con angioedema hereditario

Grupo etario	Puntaje total	Función física y salud general	Estigma asociado con la enfermedad	Rol social y emocional	Preocupación respecto a la descendencia	Percepción de control acerca de la enfermedad	Salud mental	Dificultades con el tratamiento	
18-35 años (n = 24)	Mediana (rango)	71.5 (24-135)	13.5 (0-23)	9.5 (3-15)	12 (6-20)	6 (2-10)	6 (3-20)	11.5 (3-24)	13 (1-23)
	Percentil	20	30	40	35	50	5	25	20
36-50 años (n = 21)	Mediana (rango)	77 (31-124)	14 (6-23)	8 (3-15)	14 (5-20)	8 (2-10)	9 (4-19)	14 (4-22)	15 (8-23)
	Percentil	35	40	20	45	80	45	40	35
>50 años (n = 21)	Mediana (rango)	81 (16-132)	13 (1-23)	12 (0-15)	14 (0-20)	9 (0-10)	7 (2-20)	12 (6-23)	14 (1-23)
	Percentil	30	30	60	40	65	20	30	30

Cuadro 2. Puntajes del Cuestionario HAE-QoL, según la edad en hombres con angioedema hereditario

Grupo etario	Puntaje total	Función física y salud general	Estigma relacionado con la enfermedad	Rol social y emocional	Preocupación respecto a la descendencia	Percepción de control acerca de la enfermedad	Salud mental	Dificultades con el tratamiento	
18-35 años (n = 14)	Mediana (rango)	99.5 (52-129)	17.5 (9-23)	12 (7-15)	18.5 (8-20)	8 (2-10)	11 (5-18)	18.5 (8-22)	16 (7-23)
	Percentil	40	35	45	60	65	35	45	25
36-50 años (n = 7)	Mediana (rango)	83 (72-134)	18 (10-23)	12 (9-15)	16 (12-20)	5 (2-10)	10 (5-20)	14 (10-24)	17 (14-22)
	Percentil	35	70	55	65	30	40	35	40
>50 años (n = 13)	Mediana (rango)	88 (68-135)	17 (8-23)	11 (7-16)	16 (9-21)	9 (4-10)	8 (5-20)	16 (6-24)	16 (8-23)
	Percentil	10	15	15	25	50	15	20	15

Cuadro 3. Principales factores implicados con el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con angioedema hereditario (n = 100)

Subgrupo	Mujeres de 18-35 años	Mujeres de 36-50 años	Mujeres mayores de 50 años	Hombres de 18-35 años	Hombres de 36-50 años	Hombres mayores de 50 años
n	24	21	21	14	7	13
Puntaje total (mediana)	71.5	77	81	99.5	83	88
Percentil (mediana)	20	35	30	40	35	10
Principales factores implicados con el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud	Preocupación por la falta de disponibilidad del tratamiento	Evitar situaciones por miedo a sufrir un episodio Preocupación por la falta de disponibilidad del tratamiento	Preocupación por el riesgo de asfixia	Preocupación por la falta de disponibilidad del tratamiento Dificultades para realizar actividades de la vida diaria	Muestra pequeña	Dificultades para realizar actividades de la vida diaria Evitar situaciones por miedo a sufrir un episodio



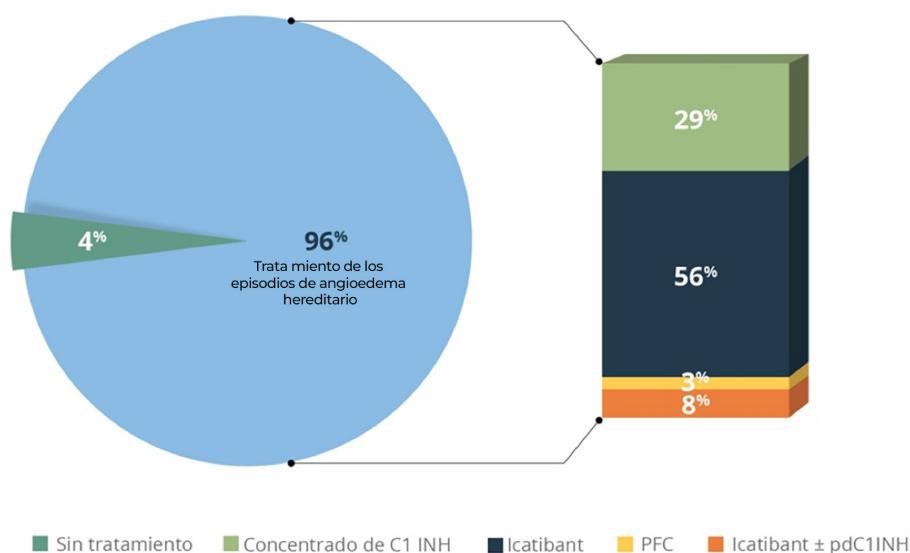


Figura 2. Tratamiento para los episodios de angioedema hereditario.

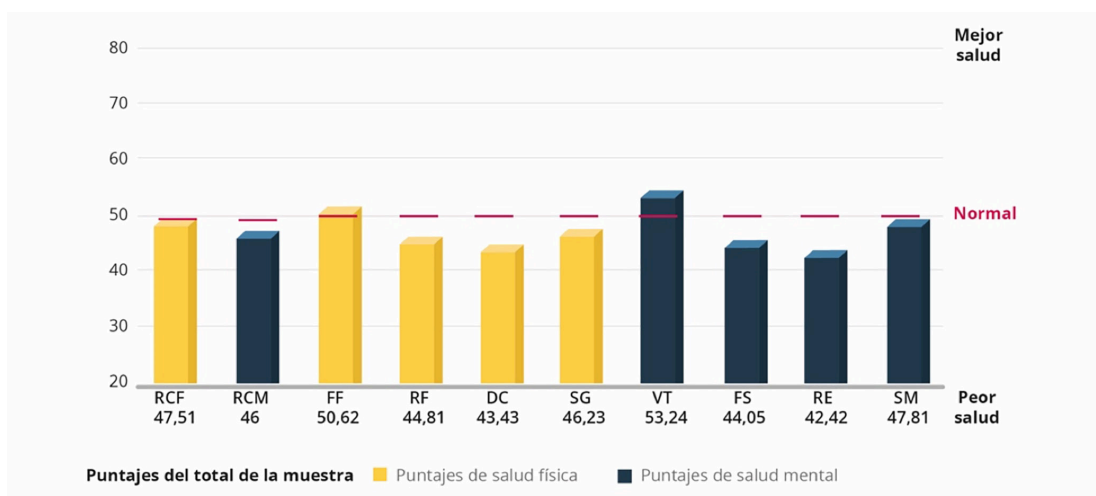


Figura 3. Puntajes del Cuestionario SF-12v2 (n = 100).

RCF: resumen del componente físico; RCM: resumen del componente mental; FF: funcionamiento físico; RF: rol físico; DC: dolor corporal; SG: salud general; VT: vitalidad; FS: funcionamiento social; RE: rol emocional; SM: salud mental.

la enfermedad; por lo tanto, la optimización del tratamiento debe reducir la gravedad de la enfermedad y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud.⁶

Al considerar la estimación actual del total de la población¹² y la prevalencia global del angioedema hereditario,⁵ se estima que la prevalencia nacional de la enfermedad en Argentina alcance los 600 individuos. Nuestra cohorte de 100 pacientes adultos

ambulatorios puede considerarse altamente representativa de toda la población Argentina con angioedema hereditario, puesto que el trabajo se llevó a cabo en los principales centros de referencia del país, que asisten a una importante proporción de estos pacientes. El resto de los casos suelen atenderlos médicos no especializados, en áreas más distantes, por lo que no accedieron a participar en el estudio multicéntrico.

El angioedema hereditario tipo 1 fue la forma predominante de la enfermedad, lo que coincide con los registros previos de otros países.⁷

El TPLP se indicó en menos del 20% de los pacientes argentinos con angioedema hereditario. Danazol fue el fármaco más prescrito, en consonancia con datos de mayor escala en Latinoamérica.⁸ No obstante, la proporción de pacientes que recibía TPLP fue más baja que la informada en otras regiones,⁷ lo que puede explicarse por las diferencias observadas en la disponibilidad del tratamiento. Al momento de nuestro estudio, lanadelumab aún no estaba disponible en el país. En cuanto al tratamiento de los episodios de angioedema hereditario, icatibant en monoterapia o en combinación con pdC1INH fue la opción más prescrita. Estas terapias específicas se asociaron con mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con angioedema hereditario; sin embargo, en otros países de América Latina, el plasma fresco congelado sigue siendo la terapia de rescate más indicada para los episodios de la enfermedad. La Organización Mundial de Alergia sugiere limitar la prescripción de plasma fresco congelado luego de que las terapias específicas se encuentren disponibles.⁸

Si bien la calidad de vida relacionada con la salud es un parámetro importante que permite medir el grado de sufrimiento del paciente, el resultado pierde valor si los cuestionarios que se utilizan no son válidos ni confiables.⁹ En nuestro estudio, ambos cuestionarios (HAE-QoL y SF-12v2) evidenciaron el efecto del angioedema hereditario en todos los grupos definidos por edad y sexo. Los puntajes de este estudio coinciden con los de investigaciones previas. El estudio de Lumry y su grupo, efectuado en 457 pacientes con angioedema hereditario en Estados Unidos, quienes completaron el cuestionario SF-12, señala que la enfermedad representa una carga humanística relevante en los dominios de salud física y mental.¹³ También demostró que la media de los puntajes en la versión abreviada de la Escala de Depresión de Hamilton fue más alta en pacientes con angioedema hereditario *versus* la población general.¹³ De manera similar, el riesgo de depresión estimado por los puntajes del SF-12v2 en nuestros pacientes duplicó la tasa esperada en la población general.

Debido al carácter observacional de nuestro estudio, los resultados pueden estar influenciados por los sesgos

de selección e información, lo que constituye una limitante. Sin embargo, entre las fortalezas se encuentran: una muestra relativamente grande y representativa de todos los pacientes argentinos con angioedema hereditario; y aplicación de cuestionarios genéricos validados (SF-12v2) y específicos para la enfermedad (HAE-QoL).

CONCLUSIÓN

La calidad de vida relacionada con la salud disminuyó considerablemente en pacientes argentinos con angioedema hereditario al aplicar los cuestionarios HAE-QoL y SF-12v2. Es importante desarrollar estrategias multidisciplinarias para abordar esta enfermedad compleja.

Fuente de financiamiento

Este estudio fue financiado por Takeda Argentina S.A. (número de subsidio: IIR-AR-002068).

REFERENCIAS

1. Vazquez DO, Josviack DO, Fantini CA, et al. Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario [Argentine Consensus of the Diagnosis and Treatment of Hereditary Angioedema]. *Rev Alerg Mex* 2021; 68 (Suppl 2): s1-s22. doi: 10.29262/ram.v68i6.914.
2. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 2020; 382 (12): 1136-1148. doi: 10.1056/NEJMr1808012.
3. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 99. doi: 10.1186/1750-1172-9-99.
4. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (3): 692-697. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.055.
5. Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care* 2013; 19 (7 Suppl): s103-s110.
6. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9 (1): 132-150.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046.
7. Banerji A, Busse P, Christiansen SC, et al. Current state of hereditary angioedema management: a patient survey. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36 (3): 213-217. doi: 10.2500/aap.2015.36.3824.

8. Fabiani J, Valle SO, Olivares M, et al. Improving C1 inhibitor deficiency (type 1 and type 2 hereditary angioedema) in Latin America. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24 (6): 445-447.
9. Prior N, Remor E, Gómez-Traseira C, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-QoL): Spanish multi-centre research project. *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10: 82. doi: 10.1186/1477-7525-10-82.
10. Ware J, Kosinski M, Turner-Bowker D. How to score version 2 of the SF-12 HEALTH Survey. https://www.researchgate.net/profile/John-Ware-6/publication/291994160_How_to_score_SF-12_items/links/58dfc42f92851c369548e04e/How-to-score-SF-12-items.pdf
11. Caballero T, Prior N. Burden of Illness and Quality-of-Life Measures in Angioedema Conditions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017; 37 (3): 597-616. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.005.
12. INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina. INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina. Accedido el 22 de noviembre de 2022. <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Institucional-GacetillaCompleta-355>
13. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31 (5): 407-414. doi: 10.2500/aap.2010.31.3394.

Eventos adversos a medicamentos en pacientes hospitalizados: prevalencia, causas y factores de riesgo

Adverse drug events in hospitalized patients: prevalence, causes and risk factors.

María del Rocío Hernández-Morales,¹ Jorge Manuel Ramírez-Sánchez,² Eleazar Mancilla-Hernández,³ Norma Lara-Dávalos,⁴ Samara Nazarala-Sánchez,¹ Margarita Aguirre-Barbosa⁵

¹ Servicio Alergia e Inmunología, Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N, Puebla, México.

² Área de Investigación, Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N, Puebla, México.

³ Centro de Investigación en el Área de la Salud, Puebla, México.

⁴ Servicio de Farmacovigilancia, Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N, Puebla, México.

⁵ CEMEVI, Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N, Puebla, México.

Correspondencia

María del Rocío Hernández Morales
ciaic.puebla@gmail.com

Recibido: 29-03-2023

Aceptado: 21-04-2023

Publicado: 28-06-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i2.1117

ORCID

María del Rocío Hernández Morales

0000-0002-5779-138X

Jorge Manuel Ramírez Sánchez

0000-0003-2813-1865

Eleazar Mancilla Hernández

0000-0001-9870-8039

Norma Lara Dávalos

0000-0002-5738-9235

Samara Nazarala Sánchez

0000-0002-1393-2435

Margarita Aguirre Barbosa

0000-0001-9637-0054

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia, causas y factores de riesgo en pacientes hospitalizados por eventos adversos a medicamentos.

Métodos: Estudio de casos y controles, observacional y analítico, llevado a cabo en pacientes hospitalizados por eventos adversos a medicamentos, atendidos en el Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N, Puebla, México, entre junio de 2019 y junio de 2021. Para el análisis estadístico se utilizaron porcentajes, frecuencias, promedios, razón de momios, χ^2 y regresión logística binaria múltiple. Los datos se analizaron con el programa Statistical Package, for the Social Sciences 23.

Resultados: Se registraron 132 pacientes (66 casos y 66 controles). Del grupo de casos se informaron 26 pacientes atendidos por error de medicación y 40 con reacción adversa a medicamentos. La prevalencia de eventos adversos a medicamentos fue del 3.6%. Los medicamentos y factores asociados con eventos adversos más reportados fueron: antibióticos, antiinflamatorios; edad promedio de 35 años (DE: 17.41); sexo: 39.3% hombres, 60.7% mujeres; servicios reportados con mayor atención: Urgencias y Cirugía; vía administración frecuente: intravenosa (32.3%); síntomas principales: cutáneos; síntomas asociados con reacciones adversas a medicamentos: tipo A prurito [RM: 8.5, $p = 0.001$ (IC95%: 0.035-0.393)], tipo B prurito [RM: 11, $p = 0.001$ (IC95%: 0.021-0.368)]; urticaria [RM: 19, $p = 0.005$ (IC95%: 0.007-0.412)]. Los factores riesgo asociados con eventos adversos fueron: género femenino [RM: 2.6, $p = 0.05$ (IC95%: 1.33-5.43)], antecedente de alergia [RM: 3.4, $p = 0.033$ (IC95%: 1.04-8.40)] y estancia intrahospitalaria prolongada [RM: 5.4, $p = 0.023$ (IC95%: 3.82-6.74)].

Conclusiones: La mayor parte de los eventos adversos a medicamentos se originan por errores de medicación o reacciones adversas a fármacos tipo A; sin embargo, ambos pueden prevenirse. La seguridad del paciente debe ser prioridad al momento de prescribir cualquier tipo de medicamento.

Palabras clave: Reacción adversa a medicamentos; error de medicación; hipersensibilidad a los fármacos.

Abstract

Objective: To determine prevalence, causes and risk factors of ADE in hospitalized patients of a General Hospital.

Methods: Observational and analytical case-control study, carried out in patients hospitalized for adverse drug events, treated at the Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N, in Puebla, Mexico, between, June 2019 to June 2021. For the statistical analysis, percentages, frequencies, means, odds ratio, χ^2 , and multiple binary logistic regression were used. Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences 23 program.

Results: A total of 132 patients (66 cases and 66 controls) were registered. Of the group of cases, 26 patients treated for medication error and 40 with adverse drug reaction were reported. The prevalence of adverse drug events was 3.6%. The drugs and factors associated with the most reported adverse events were: antibiotics, anti-inflammatories; average age of 35 years (SD: 17.41); gender: 39.3% men, 60.7% women; services reported with the greatest attention: Emergencies and Surgery; frequent route of administration: intravenous (32.3%); main symptoms: skin; symptoms associated with adverse drug reactions: type A pruritus [OR: 8.5, $p = 0.001$ (CI95%: 0.035-0.393)], type B pruritus [OR: 11, $p = 0.001$ (CI95%: 0.021-0.368)]; urticaria [OR: 19, $p = 0.005$ (CI95%: 0.007-0.412)]. Risk factors associated with adverse events were: female gender [OR: 2.6, $p = 0.05$ (CI95%: 1.33-5.43)], history of allergy [OR: 3.4, $p = 0.033$ (CI95%: 1.04-8.40)] and prolonged hospital stay [OR: 5.4, $p = 0.023$ (CI95%: 3.82-6.74)].

Conclusions: The majority of ADEs were EM or ADR type A, both preventable reactions, so patient safety should be a priority when prescribing.

Keywords: Adverse drug reaction; Medication error; drugs hypersensitivity.

ANTECEDENTES

Los eventos adversos provocados por medicamentos comprenden la categoría más grande de reacciones farmacológicas experimentadas por pacientes hospitalizados, y representan aproximadamente el 19% de todas las lesiones. Se asocian con elevada morbilidad y mortalidad, hospitalizaciones prolongadas y altos costos médicos.^{1,2}

Los eventos adversos a medicamentos incluyen, principalmente: 1) reacciones adversas por los fármacos y 2) errores de medicación. Las reacciones adversas por medicamentos o eventos adversos no prevenibles se originan por las propiedades de los fármacos. Estas, a su vez, se clasifican en reacciones adversas a medicamentos tipo A, algunas veces denominadas reacciones aumentadas, que son “dosis dependientes” y predecibles de la base farmacológica del medicamento;³ y las reacciones tipo B, que no pueden evitarse porque son inherentes al paciente, y representan reacciones idiosincrásicas y no predecibles acerca de la base farmacológica. Los errores de medicación ocurren durante el periodo de consumo del fármaco, independientemente

de si se produjo una lesión o si el potencial de lesión estaba presente, y pueden originarse por prescripción, dosis, vía de administración, horario, preparación, técnica de administración, etc.⁴ Los eventos adversos a medicamentos pueden ocurrir en cualquier área del hospital. Dos de los entornos más comunes son durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos o en las horas libres (noches y fines de semana).⁵ Los pacientes pediátricos, adultos mayores y sujetos con múltiples comorbilidades tienen mayor riesgo de sufrir eventos adversos a medicamentos.

Los eventos adversos en pacientes hospitalizados se han asociado con diferentes clases de medicamentos: anticoagulantes, anti-hiperglucémicos, sedantes, narcóticos, antibióticos, antipsicóticos y agentes quimioterapéuticos; no obstante, aunque pueden originarse por cualquier fármaco.⁶ Existen diversos estudios acerca de los factores de riesgo de eventos adversos a medicamentos; sin embargo, su cobertura es limitada.

En México, los reportes de eventos adversos a medicamentos son muy pocos, quizá debido al deficiente sistema de farmacovigilancia. Se sabe que cada institución

médica debe reportar 120 eventos a COFEPRIS al año, y cada país informar un mínimo de 22,000 eventos al Programa Internacional de la OMS. La mala calidad de reportes ubica a México por debajo de los estándares internacionales. Los eventos adversos a medicamentos son un problema de salud pública que involucran la participación de varios elementos, la mayor parte podrían evitarse o prevenirse, principalmente los errores de medicación. Desafortunadamente, las reacciones adversas a medicamentos tipo B no pueden evitarse, porque son inherentes al paciente. En México existen pocos estudios que mencionan o cuantifican los eventos adversos a medicamentos, por lo que es importante conocer su frecuencia, categorizarlos por tipos, identificar los principales errores de medicación y los fármacos implicados, además de los factores de riesgo asociados.

El objetivo de este estudio fue: determinar la prevalencia, causas y factores de riesgo en pacientes hospitalizados por eventos adversos a medicamentos.

MÉTODOS

Estudio de casos y controles, observacional y analítico, llevado a cabo en pacientes hospitalizados por eventos adversos a medicamentos, atendidos en el servicio de Farmacovigilancia del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N. de Puebla, entre junio de 2019 y junio de 2021.

Los *criterios de inclusión* fueron: informes con sospecha de eventos adversos a medicamentos atendidos en el servicio de Farmacovigilancia, y expediente clínico completo con variables a estudiar (grupo de casos); y pacientes hospitalizados en el mismo periodo, sin reporte de eventos adversos a medicamentos (grupo control); la selección de pacientes fue en relación 1:1 (por la contingencia de pandemia). *Criterios de exclusión*: informes de eventos adversos a medicamentos de pacientes que se hubieran trasladado a otra institución médica o pertenecieran a otra dependencia de seguridad social. *Criterios de eliminación*: sujetos que hubieran registrado altas voluntarias durante su internamiento, cuya causa no se relacionara con eventos adversos a medicamentos.

Procedimiento

Se revisaron los informes de sospecha de eventos adversos a medicamentos y expedientes clínicos por

dos observadores, el primero fue el encargado del Departamento de Farmacovigilancia, quien informó al segundo para que en consenso se determinara el tipo de evento adverso. Se recabaron las variables de peso, edad, género, descripción del evento adverso (tipo de reacción, vía de administración, horario de administración, inicio de la reacción tras su administración), síntomas, clasificación de gravedad de la reacción según la OMS, datos relacionados con el medicamento (causalidad con el algoritmo naranja), fármacos asociados con la enfermedad por la que fue administrado, medicamentos concomitantes y factores de riesgo (alteración de la función renal o hepática, exposición previa al mismo fármaco, comorbilidades, alergias, polifarmacia). Los casos identificados con “errores de medicación” fueron evaluados por el personal implicado, y se determinaron el tipo de error e interacción medicamentosa.

Análisis estadístico

El cálculo de la muestra para estudios epidemiológicos se realizó para población no finita, con una confiabilidad del 95% y margen de error del 5%. Las variables categóricas y cuantitativas se representaron en porcentajes y frecuencias, e IC95% (intervalos de confianza del 95%). Para las variables numéricas se calcularon promedios, desviación estándar y medianas. Se implementaron medidas de asociación a través de la razón de momios (RM), mediante la prueba de productos cruzados, y χ^2 para el análisis bivariado, con la intención de comparar los casos *versus* controles; además de la prueba de correlación de Pearson para dos variables numéricas. Se analizó un modelo de regresión logística binaria múltiple para identificar los factores de riesgo en forma grupal y regresión logística multinomial para variables dependientes de más de dos opciones. Se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Package, for the Social Sciences) versión 23.

Principios éticos

La investigación se ajustó a las normas éticas, el reglamento de la ley General de salud en materia de investigación en salud, y la declaración de Helsinki.⁷ El estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética del Hospital General de Puebla, con el número 9/ENS/INV/REV.

RESULTADOS

Se registraron 132 pacientes: 66 casos (26 con errores de medicación y 40 con reacciones adversas a medicamentos) y 66 controles. El total de pacientes atendidos durante el periodo de estudio fue de 1800, y se estimó una prevalencia de eventos adversos a medicamentos del 3.6%.

La frecuencia de eventos adversos a medicamentos por grupos de edad, con intervalos de 10 años, y la distribución de eventos (%) por sexo y servicio médico, además de la duración, administración y horario del fármaco se enlistan en el **Cuadro 1**. Los síntomas más frecuentemente relacionados con eventos adversos a medicamentos fueron las manifestaciones cutáneas, el prurito y eritema. **Figura 1**

Cuadro 1. Características de los pacientes con eventos adversos a medicamentos (errores de medicación y reacciones adversas a fármacos).

Variable		EM	RAM	Total
Grupo de edad	1 día-10a*	6 (9%)	5 (7.5%)	11 (16.6%)
	11-21 a	4 (6%)	7 (10.6%)	11 (16.6%)
	22-32a	4 (6%)	12 (18.1%)	16 (24.2%)
	33-43a	4 (6%)	10 (15.1%)	14 (21.2%)
	44-54a	6 (9%)	5 (7.5%)	11 (16.6%)
	55-65a	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3%)
	66-75a	1 (1.5%)	-	1 (1.5%)
	Total	26	40	66 (100%)
Edad promedio	35a DS (17.4)			
Sexo	Hombre	12 (18.1%)	14 (21.2%)	26 (39.3%)
	Mujer	13 (19.6%)	27 (40.9%)	40 (60.6%)
Servicio que atendió el evento adverso	Pediatría	4 (6%)	7 (10.6%)	11 (16.6%)
	Cirugía	9 (13.6%)	11 (16.6%)	20 (30.3%)
	Medicina Interna	3 (4.5%)	12 (18.1%)	15 (22.7%)
	Urgencias	8 (12.1%)	9 (13.6%)	17 (25.7%)
	UCI**	-	1 (1.5%)	1 (1.5%)
	Urgencias Pediatría	1 (1.5%)	-	1 (1.5%)
	UCIN ‡	1 (1.5%)	-	1 (1.5%)
Duración del evento adverso				
	< 1 h	6 (9%)	7 (10.6%)	13 (19.6%)
	1 h - 24 h	17 (25.7%)	29 (43.9%)	46 (69.6%)
	> 24 h	3 (4.5%)	4 (6%)	7 (10.6%)
Vía de administración del fármaco causal				
	Oral	3 (4.5%)	11 (16.6%)	14 (21.2%)
	Intravenosa	22 (33.3%)	27 (40.9%)	49 (74.2%)
	Tópica	-	2 (3%)	2 (3%)
	Nebulización	1 (1.5%)	-	1 (1.5%)
Horario de aplicación del fármaco causal				
	Matutino	10 (15.1%)	22 (33.3%)	32 (48.4%)
	Vespertino	4 (6%)	8 (12.1%)	12 (18.1%)
	Nocturno	12 (18.1%)	10 (15.1%)	22 (33.3%)

*a: años, **UCI: unidad de cuidados intensivos, ‡UCIN: cuidados intensivos neonatales.

De los pacientes con errores de medicación ($n = 26$) se identificaron: prescripción 4, omisión 1 y administración 21. Respecto del grupo de reacciones adversas a medicamentos ($n = 40$) se identificaron 22 casos con reacciones tipo A y 18 tipo B. Los medicamentos que generaron más efectos adversos fueron los antibióticos y antiinflamatorios.

El **Cuadro 2** muestra los síntomas con significación estadística ($p < 0.05$) respecto al tipo de reacción adversa a medicamento (tipo A y tipo B).

En los pacientes con reacciones de tipo B, el prurito, urticaria, cefalea y ansiedad informaron un valor predictivo del 51% mediante el método de Nagelkerge.

Los factores de riesgo asociados con eventos adversos a medicamentos con mayor significación estadística se exponen en el **Cuadro 3**. La polifarmacia (más de

dos medicamentos) mostró ser un factor predisponente de reacciones adversas a medicamentos ($OR = 2.8$; $p = 0.08$), cerca de ser significativamente estadística.

Al analizar la variable “cantidad de fármacos” se encontró una correlación de Pearson de 0.86 en cuanto a la cantidad eventos adversos ($p = 0.139$).

DISCUSIÓN

La prevalencia de eventos adversos a medicamentos de este estudio fue del 3.6%, muy cercana al valor publicado en un estudio emprendido en 2080 pacientes en México, Perú, Brasil y Colombia, que reportó una prevalencia del 5.2%.⁸ Este dato difiere de lo reportado en un ensayo efectuado en Argentina, Colombia, Costa Rica, México y Perú, con el auspicio del Ministerio de Salud Español, OPS y OMS, que reportó una prevalencia del 10.5%.⁹ En España, el estudio EPIDEA de 2017, citado por Mollar y sus colaboradores,¹⁰ informó una prevalencia menor del 1%.

Cabe mencionar que en nuestro estudio, la selección de pacientes se vio afectada por la pandemia de COVID-19, porque la institución médica solo permitió el ingreso de quienes requirieran hospitalización extrema, y esto pudo influir en los resultados.

Los eventos adversos a medicamentos incluyen las reacciones adversas y los errores de medicación. En esta investigación se encontraron menos errores de medicación que reacciones adversas, sobre todo de tipo A. Estos datos difieren de lo reportado por Benkirane y su grupo,¹¹ en su estudio multicéntrico de pacientes adultos y pediátricos marroquíes, quienes encontraron 108 incidentes (80 errores de medicación y 52 reacciones adversas a medicamentos). Nuestros resultados pueden ser alentadores, porque los errores de medicación implicados en la seguridad del paciente son prevenibles, y al identificar o registrar menos de estos eventos, supone mejores acciones preventivas.

Al respecto, el tipo de error de mediación más frecuente reportado en esta investigación fue la “administración”, similar a lo descrito por Benkirane y cols;¹² por lo tanto, es importante tomar en cuenta este factor para disminuir los errores de medicación.

Cuadro 2. Síntomas relacionados con el tipo de reacción adversa a medicamentos

Tipo de reacción adversa	Síntoma	OR*	IC95%‡		p**
Tipo A	Prurito	8.5	5.5-	11	.001
Tipo B	Urticaria	19	12-	28	.005
	Prurito	11	4.3-	15.6	.001
	Cefalea	45	24-	59	.012
	Ansiedad	11.3	4.5-	16	.039

RM*: razón de momios; IC95%‡: intervalo de confianza del 95%; p**: significación estadística.

Cuadro 3. Factores asociados con eventos adversos a medicación

Variable	Sig.*	RM**	IC95%‡	
			Inferior	Superior
Sexo femenino	.005	2.692	1.332	5.432
Comorbilidades	.000	0.036	0.008	0.174
Antecedente de alergia	.033	3.4	1.049	8.408
Estancia hospitalaria prolongada	.023	5.4	3.82	6.74
Polifarmacia (más de dos medicamentos)	.08	2.8	0.89	4.2

*Sig.: significación estadística; **RM, EXP (B): razón de momios; C95%‡: intervalo de confianza del 95%.

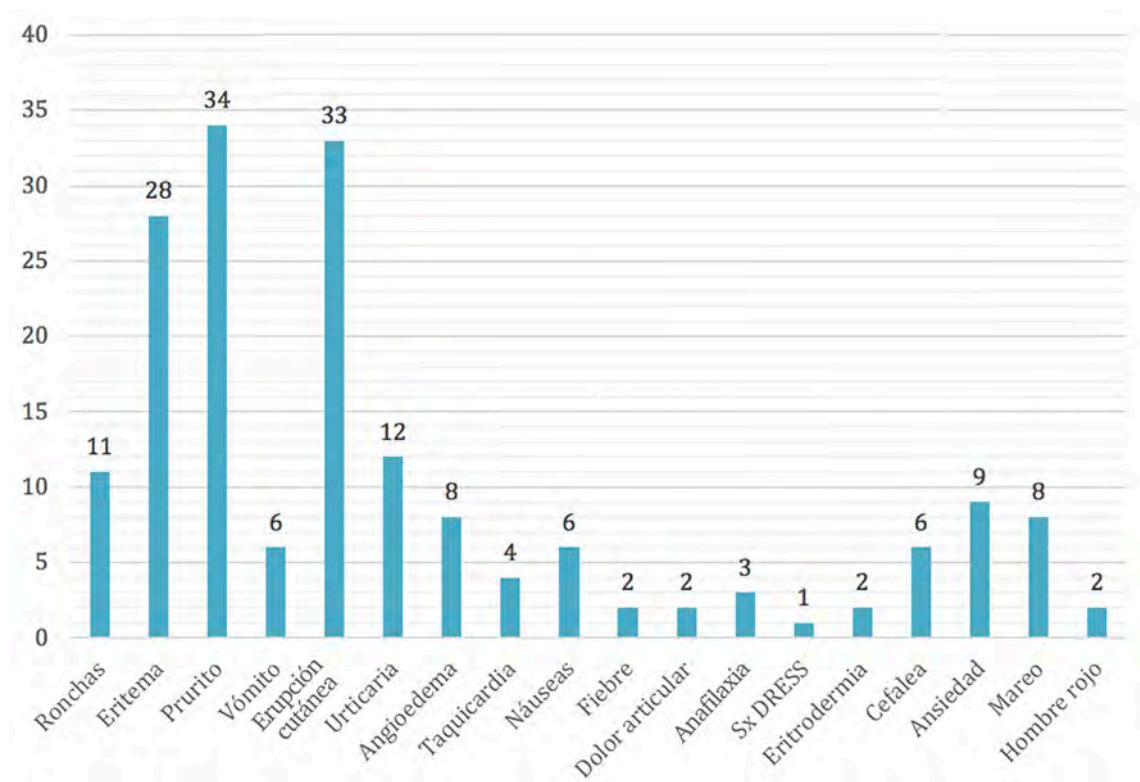


Figura 1. Frecuencia de síntomas provocados por eventos adversos a medicamentos.

Los medicamentos causales de eventos adversos informados en este estudio fueron los antibióticos (vancomicina, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, imipenem, amoxicilina) y antiinflamatorios (ketoprofeno, ibuprofeno, clonixinato de lisina, paracetamol), similar a lo reportado por Kunac y sus colaboradores.¹² En relación con estos resultados, consideramos que los fármacos implicados varían en las diferentes instituciones. De acuerdo con el tipo de pacientes a los que se atiende, nuestro hospital es un nosocomio de segundo nivel, lo que justifica el tipo de medicamentos identificados.

Al analizar los síntomas de los pacientes se encontró que las manifestaciones cutáneas fueron las más comunes, como sucedió en el ensayo de Haile y cols,¹³ quienes encontraron que las alteraciones metabólicas, gastrointestinales, hematológicas y cutáneas fueron las más reportadas. Es importante recalcar que las manifestaciones clínicas, independientemente del tipo de reacción que las provoca, también se asocian con el tipo de medicamento al que se haya expuesto el paciente. Esto puede hacer que los síntomas varíen en los distintos estudios.

Los síntomas relacionados con las reacciones adversas a medicamentos también pueden variar. Al analizar las reacciones tipo B de nuestra investigación, el prurito, urticaria, cefalea y ansiedad reportaron un valor predictivo del 51% por el método de Nagelkerge, lo que permite considerar la posibilidad diagnóstica de reacciones adversas a medicamentos de este tipo, según la manifestación de los síntomas. Respecto a las reacciones tipo A, solo se encontró asociación con el prurito; por tanto, se requieren más investigaciones para evaluar esta variable.

La mayor parte de los eventos adversos a medicamentos aparecieron de forma aguda, es decir, en los primeros minutos u horas de recibir el tratamiento, y en cuanto al grado de severidad se informó “leve”; sin embargo, 6 casos tuvieron grados de severidad grave, con riesgo de muerte: 3 pacientes evolucionaron a anafilaxia, 1 a síndrome de DRESS y 2 a eritrodermia. No se informaron defunciones, empero es fundamental reducir este tipo de riesgos, incluso cuando son pocos los pacientes que pueden padecerlos.

En cuanto a los factores de riesgo asociados con eventos adversos a medicamentos, al analizar la variable “polifarmacia” en las reacciones adversas a medicamentos tipo A, ésta representó un factor de riesgo, pero no alcanzó significación estadística, quizá debido al tamaño de la muestra, porque en la bibliografía no se encuentra bien descrita esta relación.^{14,15,16,17}

En cuanto a las comorbilidades, estas pueden afectar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos, y considerarse posibles factores de riesgo para eventos adversos a medicamentos. Las más reportadas en este estudio fueron: diabetes, hipertensión, alteraciones neurológicas y cardíacas, y neoplasias. Sin embargo, al analizar la variable “comorbilidades” como factor de riesgo de eventos adversos a medicamentos, no se encontró significación estadística. No obstante, Giordani y sus colaboradores^{18,19} informaron que los factores de riesgo intrínsecos para eventos adversos a medicamentos más prevalentes fueron: hipertensión, diabetes y neoplasias. Nuestro estudio no encontró esta relación, quizá también por el tamaño de muestra.

Cuando un paciente permanece hospitalizado por tiempo prolongado aumenta el riesgo de sufrir eventos no deseables. La estancia intrahospitalaria prolongada fue otra variable analizada en esta investigación y se encontró significación estadística para considerarse factor de riesgo. Este dato es similar a lo reportado por Vitorino y su grupo,²⁰ quienes demostraron que los eventos adversos a medicamentos están directamente asociados con la estadía hospitalaria prolongada.

Otras variables analizadas como factores de riesgo fueron el antecedente de alergia y el sexo femenino. Respecto a esta última, se sabe que los parámetros farmacocinéticos son diferentes en mujeres y hombres, y las características farmacodinámicas también muestran diferencias en el género. Incluso, desde el punto de vista genómico, las diferencias relacionadas con el sexo pueden afectar directa e indirectamente la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco, lo que contribuye con las reacciones adversas a medicamentos. Los resultados de esta variable indicaron ser un factor de riesgo y coinciden con lo reportado en otros estudios.^{21,19}

Fortalezas y limitaciones

Una de las fortalezas de esta investigación es que existen pocos estudios en México que evalúen los errores de medicación y las reacciones adversas a medicamentos, lo que representa un precedente en este campo poco explorado; también hay pocas instituciones que trabajen en coordinación para evaluar las reacciones adversas a medicamentos, entre el servicio de Inmunología-Alergia y farmacovigilancia, lo que implica una mejor categorización de los eventos adversos a medicamentos.

Las limitaciones del estudio incluyen el tamaño pequeño de la muestra, pues se llevó a cabo durante la pandemia de COVID-19, lo que disminuyó la afluencia de pacientes que comúnmente ingresan al hospital; por este motivo no se seleccionaron más casos y controles para las respectivas comparaciones, lo que influyó en los resultados.

CONCLUSIONES

La prevalencia de eventos adversos a medicamentos fue del 3.6%. Los medicamentos causales más frecuentes fueron los antibióticos y antiinflamatorios, y los factores de riesgo con significación estadística: sexo femenino, antecedente de alergia y estancia hospitalaria prolongada. Los principales eventos adversos a medicamentos fueron los errores de medicación y las reacciones adversas a fármacos tipo A, ambos pertenecientes a eventos previsibles. Con base en lo anterior, la seguridad del paciente debe ser prioritaria al momento prescribir cualquier fármaco, y de esta forma prevenir los desafortunados eventos adversos a medicamentos.

REFERENCIAS

1. Leape L, Brennan T, Laird N. The Nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324: 377-384. doi: 10.1056/NEJM199102073240605.
2. Song H, Pei X, Liu Z, Shen C, ET AL. Pharmacovigilance in China: Evolution and future challenges. *Br J Clin Pharmacol* 2023; 89 (2): 510-522. doi: 10.1111/bcp.15277.
3. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)* 2016;16(5):481-485. doi: 10.7861/clinmedicine.16-5-481.

4. Wittich C, Burkle C, Lanier W. Medication errors: an overview for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.007>.
5. Wilmer A, Louie K, Dodek P, et al. Incidence of medication errors and adverse drug events in the ICU: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2010; 19 (5): e7. doi: 10.1136/qshc.2008.030783.
6. Evans R, Lloyd J, Stoddard G, et al. Risk factors for adverse drug events: a 10 -year analysis. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1161-8. doi: 10.1345/aph.1E642.
7. WM A. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013; 310 (20): 2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
8. Montserrat-Capella D, Suárez M, Ortiz L, et al. AMBEAS Group Frequency of ambulatory care adverse events in Latin American countries: the AMBEAS/PAHO cohort study. *Int J Qual Health Care* 2015; 27 (1): 52-9. doi: 10.1093/intqhc/mzu100.
9. European Medicines Agency. Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors [Online]. 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196981.pdf.
10. Mollar J, Aranaz J, Martin J, et al. Eventos adversos relacionados con la medicación en los hospitales de la comunidad Valenciana. Estudio EPIDEA 2005-2013. *Rev Esp Quimioter* 2017; 30 (5): 319-326.
11. Benkirane R, Abouqal R, Haimeur C, et al. Incidence of Adverse Drug Events and Medication Errors in Intensive Care Units: A prospective multicenter study. *J Patient Saf* 2009; 5: 16-22. doi: 10.1097/PTS.0b013e3181990d51.
12. Kunac D, Tatley M. Detecting Medication Errors in the New Zealand pharmacovigilance Database A retrospective Analysis. *Drug Saf* 2011; 34 (1): 59-71. doi: 10.2165/11539290-000000000-00000.
13. Haile D, Ayen W, Tiwari P. Prevalence and Assessment of factors contributing to adverse drug reactions in wards of a tertiary care hospital, India. *Ethiop J Health Sci* 2013; 23 (1): 39-48.
14. de Vries E, Ramrattan M, Smorenburg S, et al. The incidence y nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2008; 17 (3): 216-23. doi: 10.1136/qshc.2007.023622.
15. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions. *Saudi Pharm J* 2014; 22 (2): 83-94. doi: 10.1016/j.jsps.2013.02.003.
16. Al Hamid A, Ghaleb M, Aljadhey H, et al. Systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78 (2): 202-217. doi: 10.1111/bcp.12293.
17. Milhajlovic S, Gauthier J, MacDonald E. Patient Characteristics Associated with Adverse Drug Events in Hospital: An Overview of Reviews. *Can J Hosp Pharm* 2016; 69 (4): 294-300. doi: 10.4212/cjhp.v69i4.1583.
18. Giordani F, Rozenfeld S, Martins M. Adverse drugs events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; 15 (1): 71. doi: 10.1186/2050-6511-15-71.
19. Demoly PBJ. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1 (4): 305-10. doi: 10.1097/01.all.0000011031.16814.e0.
20. Vitorino M, Aguiar P, Sousa P, et al. In-hospital adverse drug events: analysis of trend in Portuguese public hospitals. *Cad Saúde Pública* 2020; 36 (3): e00056519. doi: 10.1590/0102-311x00056519.
21. Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, et al. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (24): 13302. doi: 10.3390/ijms222413302.

Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children. Differences, and similarities in a pediatric center in Mexico.

Enfermedad de Kawasaki y síndrome inflamatorio multisistémico en niños. Diferencias y similitudes en un centro pediátrico de México

Miguel García-Domínguez,¹ Nancy Anaya-Enríquez,² Lynnete Luque-Vega,² Saúl Canizales-Muñoz,³ Rosalino Flores,⁴ Edgardo Tostado-Morales⁵ Cynthia G. Torres,⁶ Vianey Melchor,⁶ José Quibrera,⁷ Carlos Velázquez-Ríos,⁸ Ángel Rito León-Ramírez,⁸ Juan Manuel Carreón-Guerrero,⁸ Eduardo Llausás-Magaña⁸

¹Departamento de Inmunología clínica, Hospital Pediátrico de Sinaloa, Culiacán, México

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

³Departamento de Investigación, Hospital Pediátrico de Sinaloa, Culiacán, México

⁴Departamento de Epidemiología, Hospital Pediátrico de Sinaloa, Culiacán, México

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

⁶Departamento de Terapia intensiva, Hospital Pediátrico de Sinaloa, Culiacán, México

⁷Departamento de Cardiología, Hospital Pediátrico de Sinaloa, Culiacán, México

⁸Departamento de Infectología, Hospital Pediátrico de Sinaloa, Culiacán, México.

Correspondence

Miguel García Domínguez
miguelgarcia.alergia@gmail.com

Received: 29-03-2023

Accepted: 21-04-2023

Published: 28-06-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1237

Abstract

Objective: To evaluate the differences and similarities in clinical picture, laboratory findings and outcomes between children's with Kawasaki Disease (KD) versus multisystem inflammatory syndrome (MIS-C).

Methods: We conducted a retrospective, comparative study from children with Kawasaki Disease (KD) hospitalized in Sinaloa Pediatric Hospital from January 1, 2004, to March 31, 2020, and patients with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) according with World Health Organization (WHO) case definition criteria between May 1, 2020 and May 31, 2021. Demographic characteristics, epidemiological data, clinical features, laboratory findings, type of treatment and clinical outcomes were compared among both groups.

Results: Eighty-one patients were included (62 patients with KD and 19 with MIS-C). several clinical and laboratory differences were found among these two entities. Median age was lower in KD vs. MIS-C (25 vs 79 months). Those finding more frequent in KD were male gender (64.5 vs. 47.4%), Mucocutaneous features (93.5 vs. 63.2%); Oral changes (83.9 vs. 63.2%) and extremity changes (77.4 vs. 57.9%); complete form of KD was (75.8 vs. 47.4%), Coronary artery aneurysm (16.1 vs. 11.8%). Secondly, findings that were more frequent in MIS-C than KD were Gastrointestinal involvement (89.4 vs. 9.6%), shock (57.9 vs. 3.2%), neurological symptoms (63.1 vs. 11.2%), kidney involvement (52.6 vs. 16.1%), heart disease in general (52.9% vs 29%): Myocardial dysfunction (23.5 vs. 11.3%) and pericardial effusion (17.6 vs. 2.9%). Lymphocyte count (2.07 ± 2.03 vs. $4.28 \pm 3.01/\text{mm}^3$), platelet count (197.89 ± 187.51 vs. $420.37 \pm 200.08/\text{mm}^3$); serum albumin (2.29 ± 0.65 vs. $3.33 \pm 0.06/\text{g/dL}$), and CPR (21.4 ± 11.23 vs. 14.26 ± 12.37 mg/dL). KD vs. MIS-C types of Treatment: IVIG (96.8 vs. 94.7%), systemic steroids (4.82 vs. 94.7%), IVIG resistance (19.4 vs. 15.8). Finally, mortality in KD was 0% and 5.3% in MIS-C.

Conclusion: Similarities were found in both groups such as fever, rash, and conjunctivitis. Nevertheless, significant differences such as severity of clinical presentation with multi-organ involvement and worst inflammatory response were found more frequently in MIS-C group than KD group, requiring more fluid replacement, use of inotropic agents and higher steroids dosages. Also, mortality rate was higher in patients with MIS-C than patients with KD. Similar results have been observed in other studies where both disorders were compared.

Key words: Multisystem inflammatory syndrome in children; Kawasaki disease; SARS-CoV-2; COVID-19.

ORCID

Miguel García Domínguez

0000-0002-2915-0489

Nancy Anaya Enríquez

0000-0001-8865-5519

Lynnete Luque Vega

0000-0003-1082-3847

Saúl Canzales Muñoz

0000-0001-8902-5500

Rosalino Flores

0000-0001-7297-200X

Edgardo Tostado Morales

0000-0003-1660-4231

Cynthia G. Torres

0000-0002-4762-2590

Vianey Melchor

0000-0001-6968-9887

José Quibrera

0000-0002-7075-9245

Carlos Velázquez Ríos

0000-0001-9296-8454

Ángel Rito León Ramírez

0000-0002-7283-6056

Juan Manuel Carreón Guerrero

0000-0003-3821-2247

Eduardo Llausás Magaña

0000-0003-4778-2022**Resumen**

Objetivo: Evaluar las diferencias y similitudes en el cuadro clínico, los hallazgos de laboratorio y desenlaces médicos de pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki *versus* síndrome inflamatorio multisistémico.

Métodos: Estudio comparativo y retrospectivo, efectuado en niños con enfermedad de Kawasaki, atendidos en el Hospital Pediátrico de Sinaloa, entre el 1 de enero de 2004 al 31 de marzo de 2020, y pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico (según los criterios de la Organización Mundial de la Salud), del 1 de mayo de 2020 al 31 de mayo de 2021. Se evaluaron las características demográficas, epidemiológicas y clínicas, además de los hallazgos de laboratorio, tipo de tratamiento y desenlaces clínicos en ambos grupos.

Resultados: Se incluyeron 81 pacientes: 62 con enfermedad de Kawasaki y 19 con síndrome inflamatorio multisistémico. Se encontraron varias diferencias clínicas y de laboratorio en ambas alteraciones. La mediana de edad fue menor en pacientes con enfermedad de Kawasaki *versus* síndrome inflamatorio multisistémico (25 *vs* 79 meses). La mayoría de los pacientes con enfermedad de Kawasaki fueron hombres (64.5 *vs* 47.4%), con características mucocutáneas (93.5 *vs* 63.2%): cambios orales (83.9 *vs* 63.2%) y cambios en las extremidades (77.4 *vs* 57.9%); la forma completa de enfermedad de Kawasaki fue 75.8 *vs* 47.4%, concomitante con aneurisma de la arteria coronaria (16.1 *vs* 11.8%). Los hallazgos más frecuentes en sujetos con síndrome inflamatorio multisistémico fueron: afectación gastrointestinal (89.4 *vs* 9.6%), choque (57.9 *vs* 3.2%), síntomas neurológicos (63.1 *vs* 11.2%), afectación renal (52.6 *vs* 16.1%) y cardiopatías en general (52.9 *vs* 29%): disfunción miocárdica (23.5 *vs* 11.3%) y derrame pericárdico (17.6 *vs* 2.9%). La concentración media de linfocitos fue: 2.07 + 2.03 *vs* 4.28 + 3.01/mm³, plaquetas (197.89 + 187.51 *vs* 420.37 + 200.08/mm³); albúmina sérica (2.29 + 0.65 *vs* 3.33 + 0.06 g/dL) y PCR (21.4 + 11.23 *vs* 14.26 + 12.37 mg/dL). Los tratamientos en enfermedad de Kawasaki *vs* síndrome inflamatorio multisistémico: IVIG (96.8 *vs* 94.7%), corticosteroides sistémicos (4.82 *vs* 94.7%), resistencia a IVIG (19.4 *vs* 15.8). La mortalidad fue de 0 *vs* 5.3%.

Conclusión: Se encontraron similitudes en cuanto a síntomas en ambos grupos (fiebre, exantema y conjuntivitis); no obstante, hubo diferencias significativas respecto de las manifestaciones clínicas, con afección multiorgánica y peor respuesta inflamatoria en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico, incluso mayor requerimiento de reposición de líquidos, administración de agentes inotrópicos, dosis más altas de corticosteroides, y elevada tasa de mortalidad. Estos resultados se han observado en otros estudios, donde se compararon ambos trastornos.

Palabras clave: Síndrome inflamatorio multisistémico en niños; enfermedad de Kawasaki; SARS-CoV-2; COVID-19.

INTRODUCTION

A new entity called MIS-C related to SARS-CoV-2 was reported at the end of April 2020 in Italy and the United Kingdom respectively.^{1,2} Subsequently, The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the World Health Organization (WHO) issued criteria for case definitions for diagnosis of this new disease.^{3,4} Although it is true that KD already had case definition criteria established on September 6, 2016, by the American Heart Association (AHA), where fever and mucocutaneous were part of case definition. Several KD criteria are included in MIS-C, in addition to fever and mucocutaneous signs like the involvement of two or more systems, elevation of inflammatory markers,

past or current infection by SARS-CoV-2 and exclusion of other diseases.

Since then, similarities among both inflammatory disorders had become evident. Overall, MIS-C seems to overlap with KD, but both share the same trigger for an inflammatory febrile reaction, mucocutaneous signs, cardiovascular manifestation, and elevation of inflammatory markers in genetically susceptible children. Also, intravenous immunoglobulin (IVIG) forms part of treatment in both entities.⁵ The most outstanding differences between MIS-C and KD are *a*) older age of presentation; *b*) a deeper inflammatory response; *c*) more gastrointestinal involvement; *d*) other laboratory abnormalities including lymphopenia, thrombocyto-



penia; elevated levels of troponin, NT-pro-BNP, D-dimer, fibrinogen, and ferritin and 5) higher propensity to LV dysfunction and shock compared to KD patients.⁶

The Objective of this study is to compare the differences and similarities in clinical picture, laboratory findings and outcomes between these two entities admitted in a referral pediatric hospital located in northwestern Mexico.

METHODS

A retrospective, observational, and comparative study was made, of children with Kawasaki disease hospitalized in a referral pediatric center in Northwestern Mexico, Hospital Pediátrico de Sinaloa “Dr. Rigoberto Aguilar Pico” from January 1, 2004, to March 31, 2020,⁷ and patients with MIS-C based on the WHO case definition criteria³ between May 1, 2020, and May 31, 2021 (**Table 1**). Demographic features, epidemiological data, laboratory tests, cardiologic findings, treatment, and clinical outcomes were compared in both groups.

Complete and incomplete KD were identified according to the American Heart Association (AHA) case definition.⁸ Probable cases of MIS-C were identified and evaluated to determine if they met the WHO case definition criteria³ (**Table 1**). Patients were excluded if they had another plausible explanation for the illness.

Data were collected retrospectively from all patients who met the criteria for KD and MIS-C, including demographic data, clinical manifestations, laboratory findings, medical treatment, and outcome. For laboratory findings, the worst value within the first three days upon admission was chosen for analysis.

All patients admitted for MIS-C underwent RT-PCR for SARS-CoV-2 from nasal swabs, as well as serum IgM and IgG. Cardiac involvements were recorded as positive in the presence of any of the following echocardiogram findings: Myocardial depression (left ventricular ejection fraction, LVEF < 55%), pericarditis, valvular dysfunction/valvulitis, coronary aneurysm (coronary artery diameter z-score ≥ 2.5), or coronary dilation (z-score > 2 - < 2.5). The different therapeutic modalities used were also compared, such as: Use of IVIG, systemic steroids, therapy with immunomodulators, inotropes and vasopressors, anticoagulant therapy, admission to the intensive care unit and invasive mechanical ventilation. Patients were defined as resistant to IVIG if they had persistent or recurrent fever at least 36 h after completing the first dose of IVIG. Those markers that were not recorded in more than 20% of the medical records were not analyzed.

Statistical analysis

Categorical variables were compared with the Chi-square test to identify differences among both group

Table 1. Case definition of MIS-C, World Health Organization (WHO)

Terminology	Multisystem inflammatory disorder in children and adolescents
Age	0 – 19 years
Clinical case definition	Fever > 3 days and 2 of the following: (i) Rash or bilateral non-purulent conjunctivitis or mucocutaneous signs (oral, hands or feet) (ii) Hypotension or shock (iii) Features of myocardial dysfunction, pericarditis, valvulitis, or coronary abnormalities (including echocardiography findings or elevated Troponin/NT-pro-BNP) (iv) Evidence of coagulopathy (by PT, APTT, elevated D-dimers) (v) Acute gastrointestinal problems (diarrhea, vomiting, or abdominal pain)
Laboratory criteria of inflammation	Elevated ESR, CRP, or procalcitonin
Evidence of SARS-CoV-2 infection	Evidence of COVID-19 infection (RT-PCR, antigen test or serology positive), or likely contact with patients with COVID-19
Exclusion of other microbial cause	No other obvious microbial cause of inflammation, including bacterial sepsis, staphylococcal or streptococcal shock syndromes

CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; RT-PCR: reverse transcription-polymerase chain reaction; APTT: Activated partial thromboplastin time; PT: prothrombin time.

of patients with MIS-C and KD. To compare continuous variables, Analysis of Variance Test (ANOVA) was used to find the mean values and the differences between the groups. For all analyses, a 2-sided probability <0.05 was considered statistically significant. All analyzes were performed with SPSS version 25.0 software. The study was approved by the ethics committee of the “Hospital Pediátrico de Sinaloa”.

RESULTS

Eighty-one patients were included in this study (62 patients with KD and 19 with MIS-C). **Table 2**

SARS-CoV-2 infection associated with MIS-C patients were confirmed in 89.4% including: confirmed/suspected contact within four weeks. Nasopharyngeal RT-PCR for SARS-CoV-2 was positive in 21%, serology test with IgM negative and IgG was positive in 84.5%. Prior to arrival at the emergency room, 70% had more than 2 medical evaluations, 74% received treatment with 1 - 2 antibiotics and/or antivirals.

Median age was lower in KD vs MIS-C (25 vs. 79 months, $p < 0.001$), male sex was more frequent in KD vs MIS-C (64.5 vs 47.4%), fever was present in 100% of patients in both groups. The median for duration of fever in KD was 8.44 ± 8.06 days and in MIS-C was 6.63 ± 4.56 days ($p = 0.356$). We do not know days of stay for KD patients but for MIS-C patients the mean of days was 10.2 (3-39 days). Four patients were obese, and one patient had Down syndrome.

Mucocutaneous features were higher in KD vs MIS-C as rash (93.8 vs 63.2%); conjunctivitis (85.5 vs 78.9%); oral changes (82.3 vs 63.2%); and extremity changes (77.4 vs 57.9%). The complete form of KD was observed 75.8 vs 47.4% in MIS-C.

Other manifestations were higher in MIS-C over KD as gastrointestinal involvement (89.4 vs. 9.6%, $p < 0.001$), acute abdomen in 68.4% (four patients required surgery), shock (57.9 vs 3.2%); neurological symptoms (63.1 vs 11.2%) and kidney involvement (52.6 vs 16.1%).

Unlike KD, MIS-C required more complex management as admission to the intensive care unit 63.2 vs 0%; mechanical ventilation 15.7 vs 0% ($p = 0.014$);

Table 2. Comparison between patients with KD and MIS-C

Variables	KD (n = 62)	MIS-C (n = 19)	p
Demographic characteristics			
Median age, months (min-max)	25 (3- 96)	79 (4-192)	0.001
Sex	64.5	47.4	0.125
male (%)	22.6	15.8	0.389
< 12 months (%)			
Clinical characteristics			
SARS-CoV-2 association (%)	NA	89.4	
Epidemiological contact (confirmed)	-	23.6	--
Epidemiological contact (suspected)	-	47.3	--
Positive RT-PCR %	-	21	--
Positive serology IgM	-	0	--
Positive serology IgG	-	84.2	--
COVID-19 infection	-	21	--
Kawasaki disease features			
KD complete (%)	75.8	47.4	0.021
KD incomplete (%)	24.2	21.1	0.523
Conjunctivitis (%)	85.5	78.9	0.359
Cervical adenopathy (%)	58.1	52.6	0.437
Oral changes (%)	83.9	63.2	0.057
Rash (%)	93.5	63.2	0.003
Extremity changes (%)	77.4	57.9	0.086
Clinical symptoms			
Days of fever (Main) \pm SD	8.44 ± 8.06	6.63 ± 4.56	0.356
Fever (%)	100	100	-
Gastrointestinal (%)	9.6	89.4	0.001
Vomiting / diarrhea	3.2	84.2	0.001
Abdominal pain	8.1	68.4	0.001
Cardiovascular (%)	29	52.9 (n = 17)	0.062
Myocardial dysfunction	11.3	23.5 (n = 17)	0.182
Pericardial effusion	3.2	17.6 (n = 17)	0.064
CAA	29	17.6 (n = 17)	0.270
Aneurism	19.4	11.8 (n = 17)	0.373
Kidney (%)	16.1	52.6	0.001
Neurologic (%)	11.2	63.1	0.002
Respiratory	NA	21.1	-
BCG reaction (%)	4.8	21.1	0.049
Treatment and Outcome (%)			
IVIG, 2gkg	96.8	94.7	0.557
Second dose IVIG	19.4	15.8	0.511
Steroids (%)	4.82	94.7	0.001
High dose (%)	1.6	44.4	0.001
IV pulse (%)	3.22	52.6	0.001
Second pulse steroids	0	15.8	0.011
Biologic therapy	0	10.5	0.053
Anticoagulation therapy	1.6	36.8	0.001
Low blood pressure	3.2	57.9	0.001
Mechanical ventilation	0	15.8	0.014
Fluid resuscitation	3.2	68.4	0.001
Inotropic therapy	1.6	52.6	0.001
Albumin therapy	4.8	52.6	0.001
Death	0	5.3	0.235

KD: Kawasaki disease; MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children; RT-PCR: Reverse transcription polymerase chain reaction; CAA: Coronary artery abnormalities; BCG: Calmette-Guerin Bacilli; IVIG: Intravenous immunoglobulin.



fluid resuscitation 68.4 vs 3.2% ($p < 0.001$); inotropic therapy 52.6 vs 1.6% ($p < 0.001$) and biological therapy 10.5 vs 0% ($p = 0.053$). Overall cardiac involvement also was observed more in MIS-C 52.9 vs 29% in KD ($p = 0.062$), myocardial dysfunction (23.5 vs 11.8%, $p = 0.182$) and pericardial effusion (21.1 vs 2.9%, $p = 0.064$) were higher in MIS-C than in KD. Pneumonia was documented in 10.5% of MIS-C cases. Only Coronary artery aneurysm was more common in KD 19.4% vs 11.8% ($p = 0.373$) in MIS-C.

Laboratory findings in MIS-C (**Table 3**) were lower in total lymphocyte count (2.07 ± 2.03 vs $4.28 \pm 3.01/\text{mm}^3$, $p = 0.004$), platelet count (197.89 ± 187.51 vs $420.37 \pm 200.08/\text{mm}^3$, $p < 0.001$); albumin serum (2.29 ± 0.65 vs $3.33 \pm 0.06\text{g/dL}$) than KD. The other hand, inflammatory markers were higher in MIS-C than KD; CPR (21.4 ± 11.23 vs 14.26 ± 12.37 mg/dL, $p = 0.034$). In MIS-C, chest ray and TC showed abnormalities in 52.6%, sonography and TC abdominal were abnormal in 31.5% of cases.

Treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG) was 96.7 vs, 94.7%, in KD vs. MIS-C, IVIG resistance 19.3 vs 15 respectively. Systemic steroids were the opposite, 4.82 vs 94.7% ($p < 0.001$). Patients with MIS-C required other interventions such as supplemental oxy-

gen (53%), antibiotic therapy (cefotaxime, vancomycin, meropenem, metronidazole), albumin serum (47.4%), and antiviral therapy in 21.4%. In KD, two patients with shock syndrome were documented (3.2%), in MIS-C two cases (10.5%) developed Macrophage activation syndrome. Mortality in KD was 0 vs 5.3% in MIS-C.

DISCUSSION

MIS-C has been published in different pediatric centers worldwide, allowing to know the epidemiological, clinical data, treatment, and results in the short and medium term, characterizing the spectrum of severity.

Due to post-infectious nature of MIS-C, triggered by a viral infection and characterized by an hyperinflammatory and/or autoimmune state, where the clinical manifestations and severity of the immune response depends on genetically predisposed host⁹⁻¹¹ compared to typical proinflammatory signature in KD due to an increase in levels of IL-1, 8, 6, 17A and $\text{INF}\gamma$ may explain the clinical features differences among these two entities. Patients with MIS-C are characterized for increased and greater intensity with predominance of lymphopenia of CD4^+ ,¹² marked increased acute inflammatory reactants such as CRP, procalcitonin, ferritin, fibrinogen, D-dimer, BNP and, troponin.^{13,14}

Table 3. Laboratory features in patients with KD and MIS-C

Laboratory test \pm SD	KD (n = 62)	MIS-C (n = 19)	p
Hemoglobin (g/dL)	10.89 \pm 1.36 (n=61)	10.32 \pm 2.62	0.217
WBC (x 103/mL)	17.93 \pm 7.41 (n=61)	14.49 \pm 3.58	0.055
Neutrophil count (x 103/mL)	12.23 \pm 6.25 (n=59)	11.11 \pm 4.31	0.470
PMN (%)	66.57 \pm 15.2 (n=59)	75.01 \pm 21.15	0.470
Lymphocyte count (x 103/mL)	4.28 \pm 3.01 (n=59)	2.07 \pm 2.03	0.004
Platelet count (x 103/mL)	420.37 \pm 200.08 n=61)	197.89 \pm 187.51	0.001
ESR (mm/hr)	46.75 \pm 13.69 (n=41)	50.66 \pm 11.96 (n = 15)	0.333
CRP (mg/dL)	14.26 \pm 12.37 (n=53)	21.4 \pm 11.23 (n = 18)	0.034
Procalcitonin (ng/mL)	ND	11.75 \pm 12.59 (n = 17)	--
Ferritin (ng/mL)	ND	946.81 \pm 975.35 (n = 12)	--
Fibrinogen (mg/dL)	ND	406.66 \pm 126.9 (n = 12)	--
NT-pro-BNP (pg/mL)	ND	2709.25 \pm 3185.77 (n = 11)	--
Troponin (ng/L)	ND	19.16 \pm 32.04 (n = 15)	--
D-dimer (ng/mL)	ND	2.52 \pm 1.73 (n = 15)	--
Albumin (g/L)	3.33 \pm 0.06 (n = 25)	2.29 \pm 0.65	0.307
Na (mEq/L)	136.38 \pm 2.63 (n = 39)	135.62 \pm 4.81	0.446
LDH (U/L)	455.47 \pm 261.33 (n = 36)	336.44 \pm 170.21 (n=1 8)	0.086
ALT (IU/L)	71.98 \pm 77.07 (n = 51)	70.27 \pm 97.01 (n = 18)	0.940

KD: Kawasaki disease; MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children; WBC: White blood cells; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; CRP: C-reactive protein; AST: Aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase, LDH: Lactate dehydrogenase; N/D: Not disponible; NT-pro-BNP: N-terminal pro hormone B-type natriuretic peptide.

Our report provides information on the differences and similarities between these two entities that are consistent with the findings described by several other authors.¹⁵⁻²⁰ **Table 4**

Forty seven percent of patients with MIS-C met the KD, and 21.1% incompletely KD, Feldstein et al. reports 20.4% and 19.3% respectively (n = 186), while McArdle et al., 36.6% and 30.2%, respectively (n = 614).^{21,22} In addition to fever, the most common mucocutaneous signs were conjunctivitis 78.9%, oral changes, and rash 63.2%, McArdle et al., reported 59.4%, 65.5%, and 53.3%, respectively.²² In our KD patients, the most common mucocutaneous sign was rash 93.8%, conjunctivitis (85.5%) and oral changes 82.3%.

Gastrointestinal involvement in the MIS-C group was 89.4 vs 9.6% (p < 0.001) in KD group; CNS 63.1 vs 11.2% (p = 0.002); cardiovascular 52.9 vs 29% (p = 0.062); and kidney 52.6 vs 16.1% (p < 0.001) respectively. Data like those reported by other authors comparing MIS-C vs KD, Gastrointestinal involvement 60-100% vs 15-33%; cardiovascular 50-87 vs 29%, and CNS 22-37% vs 8.5-40.6%, respectively.¹⁵⁻²⁰

Coronary artery abnormalities in the MIS-C group were 17.6 vs 29% in the KD group (p = 0.270), while the presence of coronary aneurysms in MIS-C was 11.7 vs 19.3% (p = 3.73) in KD.¹⁵⁻²⁰

Relevant hematologic findings were a lymphocyte count in the MIS-C group of 2.07 ± 2.03 vs 4.28 ± 3.01 ($\times 10^9/\mu\text{L}$) in the KD group (p = 0.004), the platelet count was 197.89 ± 187.51 vs 420.37 ± 200.08 ($\times 10^9/\mu\text{L}$) (p = 0.001); CRP levels 21.4 ± 11.23 vs 14.26 ± 12.37 (mg/dL) (p = 0.034); respectively, similar to that reported by other authors.^{15-20,23-25}

Other relevant hematological findings seen in MIS-C group but not in KD group, because they were not performed as routine studies for KD, were elevated levels of ferritin, fibrinogen, D-dimer, and NT-pro-BNP. Low levels of serum albumin are consistent data as reported in other studies.^{15-20,23-25}

IVIg treatment in the MIS-C group was 88.9 vs 96.7% in KD, systemic steroids 97 vs 4.82% (p < 0.001) IVIg resistance 15.7 vs 19.3% (p = 0.511); steroid second dose 16.7 vs 0% (p = 0.011); fluid resuscitation 68.4 vs 3.2% (p < 0.001); inotropic therapy 52.6 vs 1.6% (p < 0.001); anticoagulation therapy 36.8 vs 1.6% (p < 0.001), and biological therapy 20 vs 0%, respectively (p = 0.002).

Worldwide IVIg treatment in MIS-C was administered in 50% to 100% of patients and systemic steroid between 10 to 80% of patients, meanwhile in KD IVIg treatment was 80 to 100% and systemic steroid <15%.^{15-20,23-25}

In our study mortality was 5.3% for MIS-C patients and 0% for KD group (p = 0.235). Overall, the mortality rate in MIS-C varies from 2.1% to 18% comparative greater than mortality in KD (<1%).^{15-20,23-25}

CONCLUSION

Both entities share overlapping clinical and inflammatory similarities, with a profile characterized by increased inflammation, multisystem involvement, complications, severity, and mortality. Both may require treatment with IVIg, systemic steroids, intensive care, inotropic therapy, mechanical ventilation, ECMO, and biological therapy, being more frequent in patients with MIS-C. Like all KD centers, we see an increase in the number of MIS-C cases, particularly in covid-19 waves of infection.

Table 4. Main differences and similarities of KD and MIS-C

Variables	Bar-Meir, et al		GO Yener, et al		QY Zhang, et al		Sahoo, et al		Cattalini, et al		Sole, et al		
	KD (n = 13)	KD/MIS-C (n = 5)	MIS-C (n = 10)	KD (n = 59)	MIS-C (n = 154)	KD	MIS-C	KD (n = 20)	MIS-C (n = 10)	KD (n = 96)	MIS-C (n = 53)	KD (n = 14)	MIS-C (n = 14)
Age (months)	18 (5-36)	36 (24-193)	136 (60-204)	36 (6-174)	98.4 (12-240)	<60 (75%)	72-120	2 (1.5 - 3.6)	8.8 (5.7-11.1)	24 (12-48)	84 (54-132)	24 (6-72)	34-56 (3-168)
Male sex (%)	54	20	60	35.5	34.4	Male	M:F 1.5:1	70	60	57	50	57	50
Duration of fever (days)	5.8 + 2	4.4 + 2	3.7 + 1	8	5			6	4	5.5	6	5.5	6
Shock (%)	0	60	60			2-7%	33-87	1		37.8		21.4	21.4
Cardiac involvement (%)				17.1	50.6	rare	18-87						
Gastrointestinal involvement (%)	15	40	90	25.4	72.7	rare	60-100			33.3	96.2	42.9	85.7
Neurological involvement (%)				8.5	22.1			40.6		37.7		0	35.7
Renal involvement (%)				3.4	8.4								
Lymphocytes (x 103/ μ L) \pm SD	5.6 + 4	1.5 + 1	0.7 + 0.5	1.7	0.95	rare	37-81% (< 1500)	2750	0.939	2.79	0.94	5.55	1.95
Platelets (x 103/ μ L) \pm SD	518 + 365	260 + 109	136 + 81	355	173	Increased	Decreased	346.5	177	402.5	186	440	232.5
Na (mEq/L)	135 + 1.8	134 + 3	134 + 4.5									136	136.5
Albumin (g/dL)	3.6 + 0.4	3.0 + 0.5	3.1 + 0.6	3.3	3.1			6		4.3	2.9	3.55	3.5
ALT	62 + 71	80 + 119	52 + 46	28	19					29	27	18	26.5
ESR, mm/hr				57	40			61.5	44	66.5	59	34.5	18.5
CPR (mg/dL)	13 + 7	16 + 4	18 + 8	6.4	15.1			6	21	9.66	24.2	11.69	15.62
Procalcitonin (ng/mL)				3	2.6							0.6	2.28
D-dimer (mcg/mL)	1.638 + 0.108	1.455 + 2.511	2.372 + 2.22	1.7	2.7	Significantly increase	Normal	ND	1.94	1.74	2.514	NA	4.32
Fibrinogen (mg/dL)	952	699 + 187	688 + 212	644	482					570.5	643		
BNP, pg/mL (nL < 100)				799 + 37	55	Mild increased	Marked increased	ND	33	347	927	1445	3102
CAA (%)	30.7	40	0	17.5	4		14-36	50		28.1	13.2	7.1	21.4





FEVI ↓ (%)	100	100	30	100	7.7	0	10	5.8	68.5	58	100	85.7
Pericardial fusion (%)	100	80	100	100	100	0	100				66	100
GGIV (%)	100	80	100	100	100	0	100				81.3	85.7
Steroids high dose (%)	7.7	80	100	100	100	0	100				14.6	51.7
Steroids pulse (%)	0	0	0	0	0	0	0				56.6	51.7
IVIG 2nd dose (%)	0	0	0	0	0	0	0					
Mortality	About 0.17	About 2.1-18	5	10	7.1	21.4						
Miocarditis	0	0	60	60							3.1	14.3
Pericarditis	0	20	50	50							60.4	0
											26.4	

KD: Kawasaki disease; MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children.

REFERENCES

- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395 (10237): 1607-1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet* 2020. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31103-x
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
- US Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.10369
- Loke YH, Berul CI, Harahsheh AS. Multisystem inflammatory syndrome in children: Is there a linkage to Kawasaki disease? *Trends Cardiovasc Med* 2020; 30 (7): 389-396. doi: 10.1016/j.tcm.2020.07.004.
- García-Domínguez M, Quibrera J, Canizales-Muñoz S, et al. Enfermedad de Kawasaki, casos diagnosticados en dos hospitales pediátricos en México de enero de 2004 a marzo de 2020. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2021; 30 (2): 37-42. doi: 10.35366/101640.
- McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135 (17): e927-e999. doi: 10.1161/cir.0000000000000484
- Matucci-Cerinic C, Caorsi R, Consolaro A, Rosina S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Unique Disease or Part of the Kawasaki Disease Spectrum? *Front Pediatr* 2021; 9: 680813. doi: 10.3389/fped.2021.680813.
- Ravelli A, Martini A. Kawasaki disease or Kawasaki syndrome? *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (8): 993-995. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218110
- Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020; 130 (11): 5942-5950. doi: 10.1172/JCI141113

12. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol* 2021; 17 (12): 731-748. doi: 10.1038/s41584-021-00709-9
13. Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, Biggs CM, et al. SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med* 2021; 218 (6): e20210446. doi: 10.1084/jem.20210446.
14. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021; 41 (1): 19-32. doi: 10.1007/s00296-020-04749-4
15. Bar-Meir M, Guri A, Godfrey ME, Shack AR, et al. Characterizing the differences between multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 13840. doi: 10.1038/s41598-021-93389-0.
16. Otar Yener G, Paç Kisaarslan A, Ulu K, Atalay E, et al Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Rheumatol Int* 2022; 42 (5): 879-889. doi: 10.1007/s00296-021-04980-7.
17. Zhang QY, Xu BW, Du JB. Similarities and differences between multiple inflammatory syndromes in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr* 2021; 17 (4): 335-340. doi: 10.1007/s12519-021-00435-y.
18. Sahoo D, Katkar GD, Shimizu C, Kim J, et al. Pediatric Emergency Medicine Kawasaki Disease Research Group, Bocchini J, Das S, Burns JC, Ghosh P. An AI-guided signature reveals the nature of the shared proximal pathways of host immune response in MIS-C and Kawasaki disease. *bioRxiv [Preprint]*. 2021. doi: 10.1101/2021.04.11.439347
19. Cattalini M, Della Paolera S, Zunica F, Bracaglia C, et al; Rheumatology Study Group of the Italian Pediatric Society. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multi-center survey. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021; 19 (1): 29. doi: 10.1186/s12969-021-00511-7
20. Esteve-Sole A, Anton J, Pino-Ramirez RM, Sanchez-Manubens J, et al. Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19-related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease. *J Clin Invest* 2021; 131 (6): e144554. doi: 10.1172/JCI144554
21. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, et al; Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383 (4): 334-346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680
22. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, et al; BATS Consortium. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med* 2021; 385 (1): 11-22. doi: 10.1056/NEJMoa2102968.
23. Chen MR, Kuo HC, Lee YJ, Chi H, et al. Phenotype, Susceptibility, Autoimmunity, and Immunotherapy Between Kawasaki Disease and Coronavirus Disease-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Front Immunol* 2021; 12: 632890. doi: 10.3389/fimmu.2021.632890.
24. Loke YH, Berul CI, Harahsheh AS. Multisystem inflammatory syndrome in children: Is there a linkage to Kawasaki disease? *Trends Cardiovasc Med* 2020; 30 (7): 389-396. doi: 10.1016/j.tcm.2020.07.004.
25. Lee MS, Liu YC, Tsai CC, Hsu JH, et al. Similarities and Differences Between COVID-19-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease. *Front Pediatr* 2021; 9: 640118. doi: 10.3389/fped.2021.640118.

Células troncales mesenquimales: opción terapéutica en pacientes con SDRA, EPOC y COVID-19

Mesenchymal stem cells: Therapeutic option in ARDS, COPD, and COVID-19 patients.

Braulio Alejandro Martínez-Zarco,¹ María Guadalupe Jiménez-García,² Rocío Tirado,³ Javier Ambrosio,^{†3} Lilian Hernández-Mendoza³

¹ QFB pasante, tesista, Departamento de Microbiología y Parasitología.

² Médico pasante en servicio social; programa ME-DICI-FES Iztacala, Departamento de Microbiología y Parasitología.

³ Doctor en Ciencias Biomédicas, Departamento de Microbiología y Parasitología. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Laboratorio de Biología del Citoesqueleto y Virología, Ciudad de México.

Correspondencia

Lilian Hernández Mendoza
lilianhernandezm83@facmed.unam.mx

Recibido: 15-07-2022

Aceptado: 30-03-2023

Publicado: 28-06-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i1.1149

ORCID

Braulio Alejandro Martínez Zarco

0000-0002-4623-7084

María Guadalupe Jiménez García

0000-0003-1378-1726

Rocío Tirado

0000-0001-9443-7665

Javier Ambrosio

0000-0001-7441-0609

Lilian Hernández Mendoza

0000-0003-4529-7939

Resumen

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la COVID-19 tienen en común provocar lesión inflamatoria del epitelio pulmonar. El tratamiento actual suele asociarse con infecciones oportunistas, hiperglicemia y afectación suprarrenal, por lo que es importante proponer opciones relacionadas con la disminución de la inflamación y estimulación de la reepitelización del tejido dañado. En esta revisión se detallan las características fisiopatológicas relevantes de dichas enfermedades y se evalúan los hallazgos recientes del efecto inmunomodulador, antiinflamatorio y regenerativo de las células troncales mesenquimales (MSC) y sus aplicaciones terapéuticas. Se seleccionaron los estudios sobresalientes del tema, publicados entre 2003 y 2022 en PubMed, siguiendo los criterios de la guía PRISMA. Las células troncales mesenquimales representan una opción importante de tratamiento regenerativo en pacientes con EPOC, SDRA y COVID-19, pues se diferencian a neumocitos tipo II, y mantienen el tamaño y la función del tejido pulmonar, supliendo a las células muertas o dañadas.

Palabras clave: Células troncales mesenquimales; síndrome de dificultad respiratoria aguda; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; COVID-19.

Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and COVID-19 have as a common characteristic the inflammatory lesion of the lung epithelium. The therapeutic options are associated with opportunistic infections, a hyperglycemic state, and adrenal involvement. Therefore, the search for new treatment strategies that reduce inflammation, and promote re-epithelialization of damaged tissue is very important. This work describes the relevant pathophysiological characteristics of these diseases and evaluates recent findings on the immunomodulatory, anti-inflammatory and regenerative effect of mesenchymal stem cells (MSC) and their therapeutic use. In PubMed we selected the most relevant studies on the subject, published between 2003 and 2022 following the PRISMA guide. We conclude that MSCs are an important therapeutic option for regenerative treatment in COPD, ARDS, and COVID-19, because of their ability to differentiate into type II pneumocytes and maintain the size and function of lung tissue by replacing dead or damaged cells.

Key words: Mesenchymal stem cells; Acute respiratory distress syndrome; Chronic obstructive pulmonary disease; COVID-19.

ANTECEDENTES

Las enfermedades respiratorias agudas son la causa más importante de defunción por infección en todo el mundo, las proyecciones indican que para el 2030 las enfermedades pulmonares serán la tercera causa de muerte general.¹⁻⁵ Estas enfermedades suelen afectar a la población que se encuentra en los extremos de la vida y su incidencia es más alta en países de escasos recursos.⁵⁻⁷

La etiología es variable, pero las infecciones ocasionadas por virus y bacterias son las más frecuentes, porque son altamente contagiosas y pueden propagarse con rapidez, como ocurrió actualmente con la pandemia por coronavirus 19 (COVID-19), o en los brotes y epidemias por el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), el SARS y la Influenza.⁸⁻¹⁰ Si bien las enfermedades respiratorias infecciosas causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Orthopneumovirus humano* (*Virus sincitial respiratorio humano*), *Virus de la Influenza A* o *B* y el *Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2* (SARS-CoV-2) suponen los principales problemas de salud pública en el mundo, las enfermedades nosológicas de origen viral se han convertido en el centro de atención.¹⁻² En general, estas infecciones se transmiten por inhalación de partículas virales, presentes en secreciones expulsadas por personas infectadas.¹¹ Sin embargo, recientemente ha cobrado interés su transmisión a través del contacto con superficies contaminadas, como se reporta para SARS-CoV-2,¹¹⁻¹⁴ en un estudio realizado en el Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas de Singapur, donde se describe que la coexistencia y la mayor concentración del SARS-CoV-2 en muestras de aire y superficies del hospital se relaciona con la carga viral de muestras nasofaríngeas de los pacientes, que ocurre durante la primera semana posterior al primer resultado positivo de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa (RT-PCR).¹¹ Otros estudios revelan que el SARS-CoV-2 puede mantenerse en su forma “infectante” en la piel, incluso por 9 horas; en papel, vidrio, acero inoxidable, plástico y vinilo hasta por 28 días y en telas de algodón por lo menos 14 días.¹³⁻¹⁴

Con base en lo anterior, los objetivos de este trabajo fueron: estudiar las enfermedades de vías respiratorias, de importancia epidemiológica, que provocan daño en

la función pulmonar y no se cuenta con tratamientos que permitan la recuperación parcial o total; además de evaluar si las células troncales mesenquimales (MSC) tienen la capacidad de regenerar la lesión inflamatoria del epitelio pulmonar, favoreciendo la recuperación funcional del tejido, e incluso si representan una opción para el tratamiento regenerativo pulmonar.

MÉTODOS Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN PRELIMINARES

En la base de datos de PubMed se seleccionaron los estudios relevantes acerca del tema, publicados entre 2003 y 2022, siguiendo los criterios de la guía PRISMA. Además, se consideró la inclusión de algunas publicaciones de años previos (2003) y revistas de nuestro grupo de trabajo, así como comunicaciones en congresos, por su relevancia para el estudio.

Los criterios de búsqueda fueron palabras clave que incluyeran: Epidemiology of acute and chronic infectious lung diseases (primera etapa de la búsqueda bibliográfica); Mesenchymal stem cell; Lung injury; Inflammation; Immunomodulation; Chronic obstructive pulmonary disease; Acute respiratory distress syndrome; Coronavirus disease 2019 and COVID-19 (segunda etapa de la búsqueda bibliográfica).

Con base en los resultados de la primera etapa de investigación bibliográfica, se incluyeron artículos de la fisiopatología de las enfermedades pulmonares de origen infeccioso de mayor interés, del efecto inmunomodulador, antiinflamatorio y regenerativo de las células troncales mesenquimales, y el tratamiento asociado.

El análisis inicial de la bibliografía permitió identificar las siguientes alteraciones para contemplarse en el estudio: 1) EPOC, pues representa una enfermedad de larga evolución que afecta al 2.4% de la población, ocupando el cuarto lugar como causa de muerte en el mundo;¹⁵ 2) SDRA, que sugiere una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos, con tasa de mortalidad del 34 - 44%;^{16,17} y 3) COVID-19, que hasta el momento ha cobrado más de 5.5 millones de muertes en todo el mundo. Además, se decidió el estudio de estas enfermedades, porque tienen como característica común la inflamación del epitelio pulmonar y en su etiopatología

genia participan los virus (en EPOC, estos agentes son preponderantes en los episodios de exacerbación).^{18,19} Más aún, la terapéutica en estas enfermedades nosológicas suele asociarse con infecciones oportunistas, estado hiperglicémico y afectación suprarrenal. Por tanto, se requieren nuevos tratamientos enfocados en la desinflamación y estimulación de la reepitelización del tejido dañado, sin que generen efectos secundarios graves.

Con base en lo anterior, se seleccionaron dos tipos de artículos: 1) los que permitieron entender la fisiopatología de la EPOC, el SDRA y la COVID-19, y 2) los ensayos preclínicos y clínicos acerca de la implementación de células troncales mesenquimales humanas como agentes inmunomoduladores y regenerativos del daño pulmonar asociado con estas enfermedades.

Daño pulmonar

El daño en la función pulmonar puede ser de origen infeccioso (viral, micótico y/o bacteriano) u ocupacional (inhalación de químicos orgánicos o inorgánicos). En ambos casos puede provocar enfermedad pulmonar inflamatoria de larga evolución, porque sobreviene el daño tisular continuo y progresivo que genera fibrosis, con subsiguiente alteración estructural y funcional del parénquima pulmonar.²⁰

La lesión pulmonar aguda se relaciona estrechamente con el SDRA, en ambas alteraciones existe daño funcional de la unidad alveolo-capilar, incremento en la permeabilidad vascular y edema. El SDRA es una complicación de la sepsis, o es secundaria a neumonía;^{18,21-23} tiene una fase exudativa (edema intersticial e infiltración de leucocitos, plaquetas y eritrocitos), que evoluciona a una fase fibrosa o proliferativa (aumento de neumocitos tipo II, fibroblastos, miofibroblastos y deposición de matriz extracelular).^{16,18,24} En el fluido alveolar existe aumento de trombina, factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y desequilibrio en la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que provoca alteración de las uniones endotelio-epiteliales mediadas por cadherinas, e incremento de la permeabilidad vascular (edema pulmonar no cardiogénico).²¹⁻²²

En condiciones de homeostasis, el líquido alveolar es expulsado hacia el intersticio pulmonar a través de

neumocitos tipo I y II, donde es drenado por los vasos linfáticos o sanguíneos. Este proceso es mediado por un gradiente osmótico, en el que el Na^+ es transportado por canales de sodio epiteliales (ENaC) y por la ATPasa de Na^+/K^+ . Además, existen canales no selectivos de cationes, canales regulados por nucleótidos cíclicos y canales de Cl^- reguladores de la conductancia transmembranal en fibrosis quística (TCRCF), que junto con la acuaporina 5 (AQP5) se encargan de la depuración del fluido alveolar (DFA).²¹⁻²²

En pacientes con SDRA se altera la homeostasis y sobreviene un estado de hipercapnia e hipoxia asociado con la regulación negativa de la transcripción de ENaC y menor actividad de la ATPasa de Na^+/K^+ , provocando una deficiente depuración del fluido alveolar. En este caso, el fluido alveolar contiene citocinas proinflamatorias: interleucina 1β [IL- 1β]; interleucina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), que participan en la inhibición de la transcripción o la actividad de los transportadores de Na^+ ,²¹⁻²² lo que a su vez indica la participación de la inmunidad innata en la fisiopatogénesis de la lesión de la unidad alvéolo-capilar. **Figura 1**

El diagnóstico de SDRA se establece con hallazgos clínicos, de oxigenación y radiológicos, y la diferencia entre lesión pulmonar aguda y SDRA depende de la magnitud de la hipoxemia (lesión pulmonar aguda: $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2 \leq 300$; SDRA: $\text{PaO}_2\text{-FiO}_2 \leq 200$). Para la valoración del SDRA se utiliza la clasificación de Berlín de 2011, que define los grados de lesión pulmonar aguda (SDRA leve, moderada y grave) y permite una correlación pronóstica.^{24,28-29} **Cuadro 1**

Desde el punto de vista clínico, el paciente con SDRA padece disnea, hipoxemia, hipercapnia, cianosis, tos y expectoración.²⁹ En la radiografía simple de tórax, los infiltrados alveolares corresponden a densidades confluentes de localización bilateral, patrón reticulogranular o de “vidrio despolido”, horizontalización de las costillas, aumento de los espacios intercostales (>10) y aplanamiento de los hemidiafragmas.³⁰ En la tomografía computada de tórax se observa neumonitis bilateral, consolidación, broncogramas aéreos e hiperinsuflación pulmonar.³⁰⁻³²

Ahora bien, la COVID-19 (enfermedad de importancia pandémica) se origina por el virus SARS-CoV-2 (beta

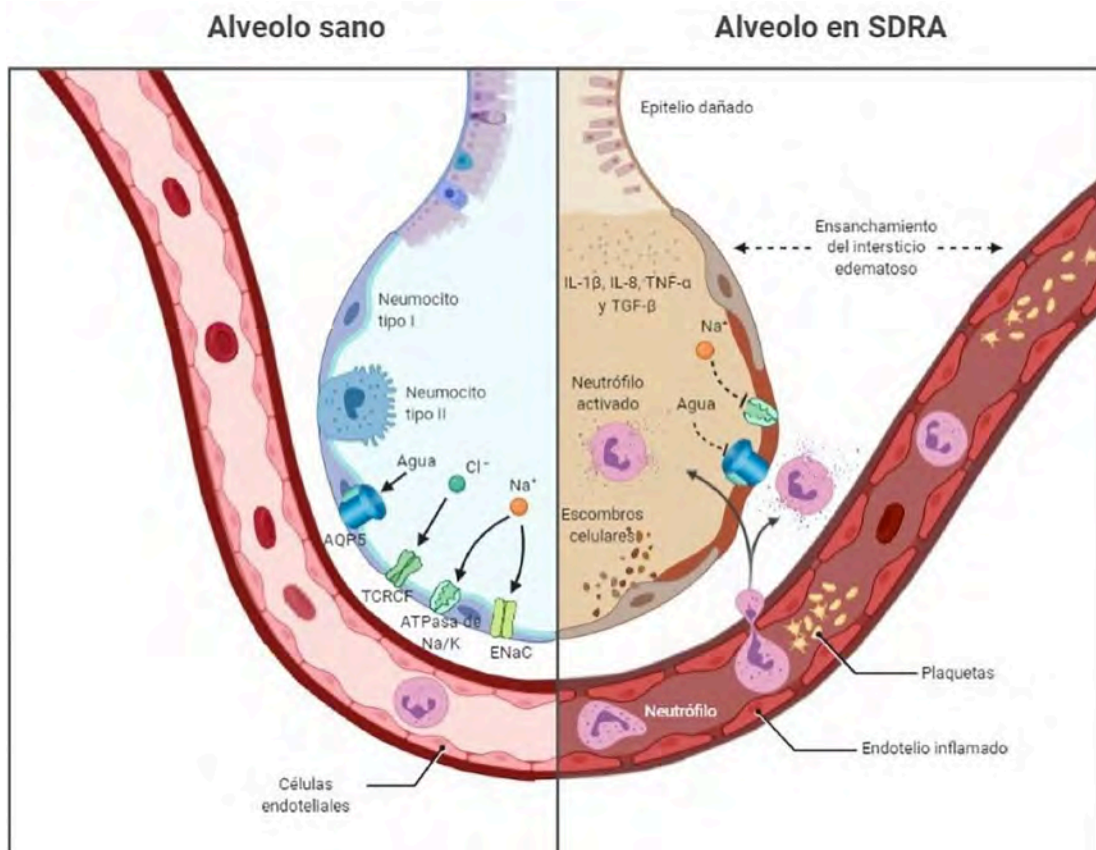


Figura 1. Representación esquemática de un alveolo sano y con SDRA. Lado izquierdo: Alveolo sano. Epitelio alveolar y endotelio vascular íntegros; existe correcta expresión y función de los transportadores de iones y de la acuaporina 5, lo que permite la adecuada depuración del fluido alveolar (DFA). Contrastando con esta imagen, Lado derecho: Alvéolo en SDRA. El epitelio se encuentra lesionado, muestra menor expresión y función de los transportadores iónicos y de acuaporina 5; existe infiltración del espacio intra-alveolar por neutrófilos, debido a la activación del endotelio. El infiltrado celular secreta mediadores proinflamatorios que dañan el alvéolo y promueven la acumulación de líquido, lo que favorece el edema pulmonar. Las flechas indican la dirección en la que fluyen los iones y el agua. Cl⁻: cloro; Na⁺: sodio; AQP5: acuaporina 5; TCRCF: canales de Cl⁻ reguladores de la conductancia transmembranal en fibrosis quística; ATPasa de Na⁺/K⁺: ATPasa de sodio/potasio; ENaC: canales de sodio epiteliales; IL1b: interleucina 1b; IL-8: interleucina 8; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta. Imagen creada en BioRender.com

Cuadro 1. Características del síndrome de dificultad respiratoria aguda modificado de la Clasificación de Berlín.²⁴

Tiempo	Una semana con un síntoma clínico conocido, o síntomas respiratorios nuevos que empeoran.	
Estudios de imagen de tórax	Opacidades bilaterales no explicadas completamente por derrame pleural, colapso lobar/pulmonar o nódulos.	
Origen del edema	Insuficiencia respiratoria no explicada completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Requerimiento de evaluación objetiva (ecocardiografía) para excluir el edema hidrostático en caso de no existir algún factor de riesgo.	
	Leve	200 mmHg < PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 300 mmHg con PEEP o CPAP ≥ 5 cm H ₂ O.
Oxigenación	Moderada	100 mmHg < PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 200 mmHg con PEEP ≥ 5 cm H ₂ O.
	Grave	PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 100 mmHg con PEEP ≥ 5 cm H ₂ O.

FIO₂: fracción inspirada de oxígeno; PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno; PEEP: presión positiva al final de la espiración; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.



coronavirus, virus de ARN de cadena sencilla de polaridad positiva), que infecta principalmente neumocitos tipo II, por la interacción de su proteína espiga (proteína S) con el receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y la proteasa transmembranal de serina 2 (TMPRSS2).²⁵ Tiene distintos estadios clínicos, que varían de un cuadro catarral a un cuadro severo en el que existe destrucción del parénquima pulmonar; el 85% de los pacientes graves evolucionan a SDRA y de este porcentaje fallece más del 61% de los casos.²⁶ El SDRA asociado con COVID-19 se correlaciona, a su vez, con daño de las células endotelio-epiteliales, y difiere del SDRA clásico (definición de Berlín), en que el inicio es más prolongado (hasta 12 días después del primer síntoma de la enfermedad); además, en la COVID-19 puede haber hipoxemia significativa, que corresponde a un estado grave; sin embargo, en estos pacientes la gravedad de la hipoxemia no se relaciona con el daño alveolar difuso, por lo que es cuestionable la utilización de la clasificación de Berlín en casos de COVID-19.^{24,27-28} Más aún, en la COVID-19 no es posible establecer si la evolución a SDRA es consecuencia directa de la infección por SARS-CoV-2 (estado séptico del paciente) o se debe a la respuesta inmune inducida por la infección viral.

Durante los primeros días de la infección por SARS-CoV-2, las tomografías y radiografías se evidencian normales y conforme avanza la enfermedad, es frecuente encontrar opacidades bilaterales y periféricas en “vidrio despulido”. En pacientes graves, las opacidades subpleurales pueden evolucionar en tan solo 4 días, adquiriendo un patrón de “empedrado” acompañado de consolidación.^{10,33-35} Es importante destacar que en los pacientes con COVID-19 no suele haber correlación clínica-radiológica; es decir, el paciente puede tener señales lesión pulmonar en los estudios de imagen y no manifestar ningún síntoma de la COVID-19.^{10,35-36}

Por lo que se refiere a la EPOC, su origen es multifactorial, aunque se asocia con la inhalación de partículas ambientales y de productos de combustión. En los pacientes con EPOC existe desequilibrio de la proteasa (α 1-antitripsina)/antiproteasa, que se asocia con desregulación de mecanismos inmunológicos, lo que evita la recuperación del parénquima pulmonar.³⁷⁻³⁸ En estos casos existe un ambiente proinflamatorio que afecta el tejido conectivo, limitando progresivamente

el flujo aéreo (disnea y tos crónica). El diagnóstico definitivo se establece con un patrón obstructivo determinado por espirometría.^{36,38-39}

Los períodos de exacerbación de los síntomas se asocian con infecciones de origen viral (*Rinovirus humanos*, *Influenzavirus*, *Orthopneumovirus humano [virus sincitial respiratorio]*, *Parainfluenzavirus*, *Coronavirus humanos* como SARS-CoV-2, *Metapneumovirus humanos* y *Adenovirus*), lo que mantiene la inflamación y obstrucción de las vías aéreas.^{5,15,19} En la fase crónica, el paciente manifiesta estrechamiento y pérdida parcial o total de las vías respiratorias de pequeño calibre, hipersecreción de moco, disfunción del movimiento mucociliar, pérdida de la arquitectura alveolar, disminución del retroceso elástico pulmonar e incapacidad para mantener permeables las vías respiratorias durante la exhalación.⁴⁰ Esto evoluciona a insuficiencia respiratoria, hipoxemia y/o hipercapnia crónica, y en conjunto con el constante proceso inflamatorio sistémico, puede provocar la muerte prematura del paciente.⁴¹ Durante los episodios de exacerbación aumenta la concentración de eosinófilos (30 veces más que en los períodos quiescentes), linfocitos T y TNF- α . La inflamación favorece la colonización de los bronquios por agentes patógenos y reduce el diámetro de la luz bronquial, lo que induce obstrucción y agudización de los síntomas.⁴² Las medidas terapéuticas actuales de sostén y específicas de las exacerbaciones infecciosas de la EPOC son de índole sintomático, antiinflamatorias y antibioticoterapia específica (de ser necesaria). Estas medidas permiten salir del proceso agudo y provocan efectos adversos: aparición de infecciones oportunistas micóticas secundarias a la aplicación de corticosteroides inhalados, por lo que son parcialmente eficaces.^{18,43-44}

Fisiopatología de la infección viral

Con base en lo antes expuesto, es importante considerar la fisiopatogenia de la lesión pulmonar de origen viral; no obstante, los mecanismos fisiopatológicos que generan la lesión en la unidad alveolo-capilar difieren dependiendo del agente etiológico o su tipo.²⁹

La infección viral en el epitelio respiratorio induce la respuesta del sistema inmunitario innato, con subsiguiente activación de macrófagos y células dendríticas, liberación de mediadores proinflamatorios (IL-1

y TNF- α), que junto con componentes del sistema del complemento producen vasodilatación y aumento local de la permeabilidad vascular, atrayendo neutrófilos, macrófagos y posteriormente linfocitos al sitio lesionado. Esto favorece la producción de exudado, que disminuye el calibre de las vías aéreas, además de inflamación y engrosamiento de la membrana alveolo capilar, y dificulta el intercambio gaseoso generando hipoxemia. En el sitio de la infección los linfocitos T CD8⁺ ejercen mecanismos de citotoxicidad ante células infectadas por virus y, a su vez, potencian la inflamación y promueven la lesión tisular.³⁶

Por tratarse de una enfermedad emergente, es importante puntualizar que en la COVID-19 se ha descrito la rápida activación de células inmunes innatas, especialmente de neutrófilos, cuya concentración en sangre periférica parece correlacionarse con la supervivencia de los pacientes, siendo mayor en los que sobreviven que en los que tienen evolución tórpida y finalmente fallecen. En los pacientes con enfermedad moderada o grave se observa una marcada linfocitopenia a expensas principalmente de células T CD4⁺, acompañada de disminución poco pronunciada de las células T CD8⁺, linfocitos B, células asesinas naturales (NK), monocitos, eosinófilos y basófilos. Esta alteración en la concentración de las células que constituyen las diferentes poblaciones efectoras, afecta tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa, provocando el daño tisular local (pulmonar y/o intestinal) y sistémico.⁴⁵⁻⁴⁶

El daño sistémico aparece en los pacientes graves, debido a la tormenta de citocinas, que consiste en aumento de las concentraciones séricas de citocinas proinflamatorias: interleucina 6 (IL-6); IL-1 β ; interleucina 2 (IL-2); IL-8; interleucina 17 (IL-17); factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF); factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); proteína-10 inducida por el interferón gamma (IP-10); proteína quimioatrayente de monocitos 1 (PQM-1); proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP-1 α) y TNF- α ; y producen daño cardíaco, hepático y renal, atrofia del bazo, necrosis de los nódulos linfáticos e insuficiencia multiorgánica que pueden provocar la muerte al paciente.⁴⁵⁻⁴⁶

También es importante señalar, que la desregulación de la respuesta inmune del paciente, ocasionada por la infección viral, es decisiva en la fisiopatología de

la lesión pulmonar; por tanto, es necesario contar con opciones terapéuticas que favorezcan la inmunomodulación local en las vías respiratorias, para mejorar el pronóstico y evitar el daño de la función pulmonar y, por ende, mejorar la calidad de vida del paciente.

Células troncales mesenquimales como opción terapéutica

Las opciones de tratamiento para estos padecimientos son limitadas y están dirigidas a controlar los síntomas y retrasar la inminente lesión pulmonar. En ciertos casos se ha propuesto el trasplante de órganos como tratamiento curativo; sin embargo, esto implica múltiples obstáculos: poca disponibilidad de órganos y terapia inmunosupresora a la que debe someterse el paciente, con los efectos colaterales que esto conlleva.⁴³ También están indicados los cortocosteroides tópicos y/o sistémicos, pero su prescripción por periodo prolongado se asocia con infecciones por microorganismos oportunistas, hiperglucemia y alteraciones suprarrenales, por lo que es importante contar con tratamientos alternativos, que disminuyan la inflamación y promuevan la reepitelización del tejido dañado.⁴⁴

Una alternativa interesante es el tratamiento con células troncales mesenquimales, que es un grupo celular indiferenciado con diversos grados de autorrenovación y diferenciación.⁴⁷ En el organismo mantienen el tamaño y función del tejido original, supliendo células dañadas o muertas.⁴⁸ Las células troncales mesenquimales se clasifican en dos grupos: 1) células troncales embrionarias y 2) células troncales órgano-específicas o adultas. Las células troncales embrionarias se derivan del blastocisto y pueden diferenciarse a los tipos celulares de las tres capas germinales embrionarias (ectodermo, mesodermo y endodermo).⁴⁷ Las células troncales adultas permanecen en los tejidos posnatales y son reclutadas a lo largo de la vida para mantener la homeostasis tisular ante cualquier pérdida o lesión. En general estas células se encuentran en nichos inervados, vascularizados y con características específicas que les permiten estar en plena comunicación con el resto del organismo.⁴⁷

Con fines potencialmente terapéuticos y de investigación, las células troncales pueden obtenerse de tejidos embrionarios: cordón umbilical, membrana amniótica y tejidos adultos, por ejemplo la médula ósea, tejido

adiposo, músculo esquelético, sinovia y pulpa dental, entre otros.⁴⁹ Diferentes investigaciones han descrito que las células troncales aceleran la regeneración de tejidos mediante su diferenciación a diversas estirpes celulares y en el caso del epitelio pulmonar se destaca su diferenciación *in vitro* a neumocitos tipo II,¹⁸ así como su capacidad de modular el proceso de reparación por señalización paracrina,⁵⁰ mediante la secreción de vesículas extracelulares y factores solubles con propiedades inmunomoduladoras, lo que mejora el estado del tejido lesionado e inflamado.^{21,47,51}

La utilización de células troncales mesenquimales puede abordarse de dos maneras: la primera mediante la utilización de andamios de órganos descelularizados que favorezcan la diferenciación de las células troncales, lo que facilita la formación de tejidos funcionales; y la segunda incluye la aplicación local o sistémica de estas células.^{43,50}

Además, los conocimientos actuales en relación al tratamiento de con troncales mesenquimales describen su capacidad de secretar factores con actividades inmunomoduladoras, proangiogénicas, antiangiogénicas, antiapoptóticas, inhibidoras de la apoptosis y/o antifibróticas;⁵²⁻⁵⁴ sin embargo, aún no es claro cómo minimizar los efectos secundarios no deseados.⁵²⁻⁵³ En la actualidad las células troncales mesenquimales permiten la generación y utilización de bioprótesis, factores recombinantes y productos celulares derivados de ellas.⁵⁵

Existen características inherentes a las células troncales mesenquimales que las hacen buenas candidatas para la terapia celular, por ejemplo: su fácil aislamiento, expansión y preservación, lo que permite controlar su calidad y mantener intactas sus propiedades biológicas para su utilización.⁵²⁻⁵³ Estas células expresan en su superficie muy pocas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y aunque son capaces de sintetizar moléculas de MHC de clase II, generalmente no lo hacen, lo que aumenta la posibilidad de que puedan emplearse como trasplantes autólogos y alogénicos.⁵⁶⁻⁵⁸

Hoy día existen investigaciones que proponen el tratamiento con células troncales mesenquimales, por ejemplo:

- En lesiones renales agudas y crónicas, pues secretan factores que regulan positivamente la expresión de genes inhibidores de apoptosis (BCL-XL, BCL-2 y LTA) y negativamente la expresión de la proteína inductora de apoptosis Bax, por lo que promueven la proliferación de células epiteliales tubulares.^{54,59}
- En alteraciones hepáticas, las células troncales mesenquimales son capaces de disminuir la producción de colágeno tipo I y III al inhibir la vía de señalización TGF- β /SMAD2; reducir la apoptosis de los hepatocitos al promover la expresión de BCL-XL y STAT3 y reparar la inflamación, con disminución de la concentración de neutrófilos infiltrados y citocinas proinflamatorias en el sitio lesionado. Además, posterior a su administración se ha reportado un aumento en la proliferación de hepatocitos.^{54,59}
- En modelos de infarto al miocardio en ratas se demostró que los exosomas de células troncales mesenquimales tienen actividad angiogénica e inhibidora de apoptosis y aumentan la supervivencia celular a través de microARNs como miARN-22, miARN-122, miARN-132 y miARN-223.^{54,59}

Ahora bien, es importante señalar que en condiciones basales, la renovación celular en el tejido pulmonar parece no ocurrir; sin embargo, existen reservorios de células progenitoras que, ante una lesión tisular, son capaces de lograr la regeneración del tejido, de neumocitos tipo 2 (principales células progenitoras del epitelio pulmonar) y de células “Clara”. Además, en regiones intercartilaginosas de las ramificaciones del árbol bronquial se encuentran cuerpos neuroepiteliales que contribuyen de manera significativa con la reconstrucción intrínseca de tejido pulmonar lesionado.⁴⁷ En general, la lesión del epitelio pulmonar es un evento común en enfermedades de distintas etiologías; por lo tanto, cuando el daño sobrepasa los mecanismos de regeneración intrínsecos del pulmón se pierde la función del órgano.

Por lo que respecta al uso de células troncales mesenquimales como alternativa regenerativa en lesiones pulmonares, se ha demostrado que la administración directa (no así la sistémica) mejora significativamente el tejido dañado, lo que sugiere que la reparación

del tejido se deba a un efecto parácrino.⁶⁰ Más aun, las células troncales mesenquimales son capaces de modular la función de las células del área lesionada y el microambiente reparador, tanto por mecanismos paracrinos como por contacto célula a célula.^{18, 61} Los mecanismos por los que estas células promueven la regeneración del tejido lesionado son: la proliferación y diferenciación celular para suplir a las células muertas y la inmunomodulación,⁵⁵ en la que está implicada la secreción de mediadores como: prostaglandina E2 (PGE2), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y óxido nítrico (NO); además de la transferencia de materiales celulares, principalmente: proteínas, ácidos nucleicos y organelos celulares a través de microvesículas o exosomas.^{18,61} También, las células troncales mesenquimales disminuyen la expresión de citocinas proinflamatorias, lo que es de gran importancia en lesiones del tejido pulmonar, porque el proceso de reparación y regeneración epitelial se inicia cuando existe atenuación de la respuesta inflamatoria en el pulmón.⁴⁷

Ahora bien, cuando las células troncales mesenquimales se administran por vía sistémica se ha propuesto que llegan al sitio lesionado, atraídas por el proceso inflamatorio regional, que permitirá la selección y paso de células troncales a través del endotelio vascular activado.⁵² Estas células, al llegar al tejido dañado inhiben la activación de macrófagos y linfocitos T, disminuyen la secreción de citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF α , IL-6) y aumentan la liberación de citocinas antiinflamatorias (IL-10 e IL-4), con subsiguiente regulación negativa de la respuesta inflamatoria local y sistémica, debido a que se alcanza el equilibrio entre la liberación de mediadores pro y antiinflamatorios.⁴⁷

En el SDRA la administración intrapulmonar de células troncales mesenquimales disminuye la inflamación del tejido lesionado al modular negativamente la secreción de PGE2, que interactúa con los macrófagos alveolares, promoviendo que estos liberen IL-10 al medio extracelular, lo que induce la depleción de neutrófilos en la zona afectada y disminuye la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α e IL-1 β).^{18,62-63} Esto favorece la depuración de fluido alveolar hacia el intersticio por disminución de citocinas proinflamatorias, y promueve la resolución del edema y mejora la oxigenación.^{18,21-22}

Las células troncales mesenquimales también promueven la reepitelización alveolar mediante la secreción inducida por la hipoxia del factor de crecimiento endotelial vascular y del factor de crecimiento de hepatocitos,^{18,62,64} y son capaces de diferenciarse *in vitro* a neumocitos tipo II, que proliferan y se diferencian a neumocitos tipo I para restablecer ambos tipos celulares.⁶³

Otros estudios sugieren que la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular a partir de las células troncales mesenquimales promueve la recuperación de la permeabilidad basal del tejido pulmonar lesionado al incrementar la expresión de cadherinas, moléculas encargadas de mantener el contacto entre células contiguas en el epitelio alveolar, impidiendo la acumulación de líquido en los alvéolos y favoreciendo la resolución del edema.^{38,62,65,66} En conjunto, estos estudios muestran que la señalización paracrina de las células troncales mesenquimales tienen efecto restaurador de las uniones intercelulares, facilitando la proliferación celular en los epitelios y subsiguiente reepitelización pulmonar. Además, las células troncales mesenquimales son capaces de secretar IL1RN, un antagonista competitivo del receptor de IL-1 β , lo que regula negativamente la actividad proinflamatoria de esta citocina y el riesgo de fibrosis pulmonar por acumulación del colágeno.⁶³ También modulan la diferenciación de linfocitos T CD4⁺ hacia distintos fenotipos a través de la secreción de factores solubles, de modo que regulan negativamente los fenotipos Th1 y Th17, mientras que favorecen la proliferación de los linfocitos Th2 y T reguladores y promueven una respuesta antiinflamatoria local.^{18,56-57}

En modelos murinos y porcinos de neumonía inducida por virus respiratorios, como influenza H9N2 y H1N1, el tratamiento con células troncales mesenquimales reduce la replicación viral y la concentración de quimiocinas y citocinas (GM-CSF, IL-1 α , IFN- γ , IL-6, TNF- α y CXCL-10) en el fluido broncoalveolar, mejorando el intercambio gaseoso alveolar, lo que sustenta la hipótesis de que estas células pueden ser una opción terapéutica prometedora en pacientes con neumonía viral, como la asociada a COVID-19.^{25,67-68}

Los pacientes con COVID-19 y antecedente de enfermedad pulmonar son susceptibles de evolucionar a la enfermedad grave (secundario a la llamada "tormenta de citocinas"). En estos casos, el tratamiento con cé-

lulas troncales mesenquimales se ha considerado una opción viable, pues puede disminuir la liberación de citocinas y promover la reparación del parénquima pulmonar, induciendo la recuperación del microambiente y protegiendo a las células epiteliales alveolares, lo que evita la fibrosis y mejora la función pulmonar.⁶⁹ Al respecto se ha reportado el tratamiento de pacientes con COVID-19 mediante células troncales mesenquimales, destacando el caso de una mujer china de 65 años, quien recibió corticosteroides sin reacción favorable, y posteriormente se decidió la administración de tres dosis de 5×10^7 de células troncales mesenquimales de cordón umbilical por vía sistémica, con un intervalo de 3 días entre cada aplicación. Al finalizar el tratamiento, las pruebas de laboratorio y los estudios de imagen evidenciaron la eliminación de la inflamación y desaparición de los síntomas; además, la prueba de RT-PCR fue negativa a SARS-CoV-2, por lo que la paciente fue dada de alta.⁷⁰ Otro estudio reportó que el trasplante de células troncales mesenquimales, en 7 pacientes con diferentes estadios de gravedad de la COVID-19, mejora considerablemente la función pulmonar, lleva la cuenta linfocitaria a valores normales, disminuye la concentración de citocinas proinflamatorias y aumenta las citocinas antiinflamatorias; además, se sugiere que las células troncales mesenquimales no parecen dañarse por la infección por SARS-CoV-2.⁷¹

Por último, en la EPOC existe una limitación constante del flujo aéreo por bronquitis obstructiva y/o enfisema, como consecuencia de la infiltración por neutrófilos y macrófagos M1 o proinflamatorios.^{18,40} En este caso se justifica el tratamiento con células troncales mesenquimales, puesto que secretan IL-10, TGF- β y HGF, que regulan negativamente la producción de PGE2 en macrófagos alveolares, y esto inhibe la activación de la cinasa proteica activada por mitógeno (MAPK p38) y de la cinasa reguladora de señales extracelulares (ERK), lo que favorece la polarización a macrófagos antiinflamatorios M2.^{18,72} Este proceso disminuye la concentración de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 y PQM-1) e incrementa la de citocinas supresoras (IL-10 y TGF- β).^{18,73} Además, las células troncales mesenquimales producen TGF- β , que inhibe la expresión de las metaloproteinasas de matriz MMP-9 y MMP-12, lo que disminuye la destrucción de fibras conectivas de elastina del parénquima pulmonar, promoviendo la

reparación del tejido lesionado.^{18,38,73-75} Finalmente, se ha observado que son capaces de inducir la producción del factor de crecimiento endotelial vascular en las células endoteliales y epiteliales alveolares, interfiriendo la vía de señalización de las caspasas, inhibiendo la apoptosis y mejorando el enfisema.^{73,76}

CONCLUSIONES

Si bien la terapia celular en medicina regenerativa aún es un campo en estudio, las células troncales mesenquimales parecen ser una excelente alternativa al uso de fármacos, porque disminuyen la inflamación y promueven la reepitelización de las lesiones del parénquima pulmonar, tanto en enfermedades de curso agudo como en las de progresión crónica.⁷⁷⁻⁷⁹ Destaca en particular su potencial aplicación en pacientes con SDRA, COVID-19 o EPOC.⁸⁰ Por esta razón es importante continuar con los estudios de la fisiología de las células troncales mesenquimales en condiciones normales y patológicas, para comprender mejor su interacción con el tejido pulmonar lesionado y en poco tiempo implementar esta terapia integral.

Agradecimientos

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) UNAM y a la Facultad de Medicina UNAM por el financiamiento otorgado; al Lic. en Bibliotecología Noel Perea Reyes por la revisión de la bibliografía y los términos controlados bajo el modelo PRISMA; a la MVZ. Sandra Mejuto Hernández por su apoyo en la revisión técnica del inglés y a Ilektra Anagnostou por su apoyo técnico en la adecuación del manuscrito y en la revisión técnica del inglés; a la M en C. Mariana López Mejía y a Montserrat Blancas López por su apoyo técnico en la realización y adecuación de la Figura.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

Este trabajo fue apoyado por el Proyecto IN217519 DGAPA-UNAM; la división de Investigación de la Facultad de Medicina UNAM y las becas números 220021 y 083620 DGAPA-PAPIIT.

REFERENCIAS

1. Verhein KC, Vellers HL, Kleeberger SR. Inter-individual variation in health and disease associated with pulmonary infectious agents. *Mamm genome* 2018; 29 (1-2): 38-47. <https://doi.org/10.1007/s00335-018-9733-z>
2. Hager T, Reis H, Theegarten D. Infektiöse Lungenerkrankungen [Infectious pulmonary diseases]. *Der Pathologe* 2014; 35 (6): 606-611. <https://doi.org/10.1007/s00292-014-1924-0>
3. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* 2017; 17 (11): 1133-1161. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30396-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30396-1)
4. Ramsey CD, Kumar A. Influenza and endemic viral pneumonia. *Crit Care Clin* 2013; 29 (4): 1069-1086. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.06.003>
5. Pleguezuelos-Cobo E, Miranda-Calderín G, Gómez-González A, Capella-Sans L. Rehabilitación Integral en el Paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Editorial Médica Panamericana; 2007.
6. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (6): 585-596. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30105-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30105-3)
7. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* 2017; 17 (11): 1133-1161. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30396-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30396-1)
8. Roberts MG, Nishiura H. Early estimation of the reproduction number in the presence of imported cases: Pandemic influenza H1N1-2009 in New Zealand. *PloS One* 2011; 6 (5): e17835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017835>
9. Fang Y, Nie Y, Penny M. Transmission dynamics of the COVID-19 outbreak and effectiveness of government interventions: A data-driven analysis. *J Med Virol* 2020; 92 (6): 645-659. <https://doi.org/10.1002/jmv.25750>
10. Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus - An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.071>
11. Chia PY, Coleman KK, Tan YK, et al. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients. *Nat Commun* 2020; 11 (1): 2800. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16670-2>
12. Wei L, Lin J, Duan X, et al. Asymptomatic COVID-19 patients can contaminate their surroundings: An environment sampling study. *mSphere* 2020; 5 (3): e00442-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00442-20>
13. Hirose R, Ikegaya H, Naito Y, et al. Survival of SARS-CoV-2 and influenza virus on the human skin: Importance of hand hygiene in COVID-19. *Clin Infect Dis* 2021; 73 (11): e4329-e4335. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1517>
14. Riddell S, Goldie S, Hill A, Eagles D, Drew TW. The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces. *Virol J* 2020; 17 (1): 145. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01418-7>
15. Jafarinejad H, Moghoofei M, Mostafaei S, Salimian J, et al. Worldwide prevalence of viral infection in AECOPD patients: A meta-analysis. *Microb Pathog* 2017; 113: 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.10.021>
16. Cárdenes N, Cáceres E, Romagnoli M, Rojas M. Mesenchymal stem cells: a promising therapy for the acute respiratory distress syndrome. *Respiration* 2013; 85 (4): 267-278. <https://doi.org/10.1159/000347072>
17. Mohammadipoor A, Antebi B, Batchinsky AI, Cancio LC. Therapeutic potential of products derived from mesenchymal stem/stromal cells in pulmonary disease. *Respir Res* 2018; 19 (1): 218. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0921-x>
18. Harrell CR, Sadikot R, Pascual J, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy of inflammatory lung diseases: Current understanding and future perspectives. *Stem Cells Int* 2019; 2019: 4236973. <https://doi.org/10.1155/2019/4236973>
19. Reina J, Sala E, Fraile P. Etiología viral de las exacerbaciones de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la época invernal. [Viral etiology of exacerbations of patients with chronic obstructive pulmonary disease during the winter season.] *Med Clin* 2020; 155 (7): 315-316. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.05.025>
20. Mitchell R, Kumar V, Abbas A, Aster J. Compendio de Robbins y Cotran. *Patología Estructural y Funcional*. 9th ed. Elsevier; 2017.
21. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40 (1): 31-39. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683996>
22. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 2012; 122 (8): 2731-2740. <https://doi.org/10.1172/JCI60331>
23. De Freitas Caires N, Gaudet A, Portier L, Tscipoulos A, Mathieu D, Lassalle P. Endocan, sepsis, pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2018; 22 (1): 280. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2222-7>
24. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307 (23): 2526-2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>



25. Xiao K, Hou F, Huang X, Li B, et al. Mesenchymal stem cells: current clinical progress in ARDS and COVID-19. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11 (1): 305. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01804-6>
26. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
27. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it "typical" ARDS? *Crit Care* 2020; 24 (1): 198. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02911-9>
28. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2018; 319 (7): 698-710. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21907>
29. Carrillo-Esper R, De la Torre-León T, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova DM. Actualidades en la definición, fisiopatología y tratamiento de la lesión pulmonar aguda. *Med Int Méx* 2015; 31 (5): 578-589.
30. Hamon A, Scemama U, Bourenne J, et al. Chest CT scan and alveolar procollagen III to predict lung fibroproliferation in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019; 9 (1): 42. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0516-9>
31. Cereda M, Xin Y, Hamedani H, et al. Tidal changes on CT and progression of ARDS. *Thorax* 2017; 72 (11): 981-989. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209833>
32. Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 2016; 388 (10058): 2416-2430. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00578-X)
33. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, et al. Diagnosing COVID-19: The disease and tools for detection. *ACS Nano* 2020; 14 (4): 3822-3835. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02624>
34. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China medical treatment expert group for COVID-19 clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
35. Xu X, Yu C, Qu J, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *EJNMMI* 2020; 47 (5): 1275-1280. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04735-9>
36. Linden D, Guo-Parke H, Coyle PV, et al. Respiratory viral infection: A potential "missing link" in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev* 2019; 28 (151): 180063. <https://doi.org/10.1183/16000617.0063-2018>
37. Harrell CR, Miloradovic D, Sadikot R, et al. Molecular and cellular mechanisms responsible for beneficial effects of mesenchymal stem cell-derived product "Exo-d-MAPPS" in attenuation of chronic airway inflammation. *Anal Cell Pathol* 2020; 2020: 3153891. <https://doi.org/10.1155/2020/3153891>
38. Antunes MA, Lapa E, Silva JR, Rocco PR. Mesenchymal stromal cell therapy in COPD: From bench to bedside. *J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 3017-3027. <https://doi.org/10.2147/COPD.S146671>
39. Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: Oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 413-421. <https://doi.org/10.2147/COPD.S10770>
40. Janczewski AM, Wojtkiewicz J, Malinowska E, Doboszyńska A. Can youthful mesenchymal stem cells from Wharton's jelly bring a breath of fresh air for COPD?. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (11): 2449. <https://doi.org/10.3390/ijms18112449>
41. Tudor RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2012; 122 (8): 2749-2755. <https://doi.org/10.1172/JCI60324>
42. Jébrak G, Aubier M. Descompensaciones respiratorias en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *EMC Anestesia-Reanimación* 2003; 29 (4): 1-15. [https://doi.org/10.1016/S1280-4703\(03\)71843-X](https://doi.org/10.1016/S1280-4703(03)71843-X)
43. Weyand B, Dominici M, Hass R, Jacobs R, et al. Mesenchymal Stem Cells-Basics and Clinical Application II. Springer; 2013.
44. Miravittles M, Cosío BG, Arnedillo A, et al. A proposal for the withdrawal of inhaled corticosteroids in the clinical practice of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2017; 18: 198. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0682-y>
45. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: Risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol* 2020; 20 (5): 271-272. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0312-7>
46. Cao X. COVID-19: Immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020; 20 (5): 269-270. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>
47. Abreu SC, Antunes MA, Pelosi P, Morales MM, et al. Mechanisms of cellular therapy in respiratory diseases. *Intensive Care Med* 2011; 37 (9): 1421-431. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2268-3>
48. Chavez-González MA, Chimal-Monroy J, Flores-Figueroa E, Lamas M. Células Troncales: Biología y Aplicaciones en Biomedicina. Editorial Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); 2017.
49. Zhu H, Xiong Y, Xia Y, et al. Therapeutic effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in acute lung injury mice. *Sci Rep* 2017; 7: 39889. <https://doi.org/10.1038/srep39889>
50. Chaires-Rosas CP, Ambriz X, Montesinos JJ, et al. Differential adhesion and fibrinolytic activity of mesenchymal stem cells from human bone marrow, placenta, and Wharton's jelly cultured in a fibrin hydrogel. *J Tissue Eng* 2019; 10: 1-17. <https://doi.org/10.1177/2041731419840622>



51. Caretti A, Peli V, Colombo M, Zulueta A. Lights and shadows in the use of mesenchymal stem cells in lung inflammation, a poorly investigated topic in cystic fibrosis. *Cells* 2019; 9 (1): 20. <https://doi.org/10.3390/cells9010020>
52. Salem HK, Thiemeermann C. Mesenchymal stromal cells: Current understanding and clinical status. *Stem Cells* 2010; 28 (3): 585-596.
53. Quesada L, León CC, Fernández S, Nicolau E. Células madre: Una revolución en la medicina regenerativa. *MediSan* 2017; 21 (5): 574-581.
54. Rodríguez E. Exosomas de Células Madre Mesenquimales: La Terapia Celular Avanzada del Mañana. Tesis de Licenciatura. 2020. Recuperado el 13 de marzo, 2022. <http://132.248.9.195/ptd2020/marzo/0801632/Index.html>
55. Luzzani CD, Miriuka SG. Pluripotent stem cells as a robust source of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev Rep* 2017; 13 (1): 68-78. <https://doi.org/10.1007/s12015-016-9695-z>
56. Ceron W, Lozada-Requena I, Ventocilla K, et al. Células tronco mesenquimales: definiciones, cultivo y aplicaciones potenciales [Mesenchymal stem cells: definitions, culture and potential applications]. *Rev Peruana Med Exp Salud Publica* 2016; 33 (4): 758-771. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2016.334.2563>
57. Hinden L, Shainer R, Almogi-Hazan O, Or R. Ex vivo induced regulatory human/murine mesenchymal stem cells as immune modulators. *Stem Cells* 2015; 33 (7): 2256-2267. <https://doi.org/10.1002/stem.2026>
58. De la Rosa Ruiz MP. Células Troncales Mesenquimales de Tejidos Dentales: Análisis In Vitro de Sus Propiedades Inmunosupresoras Sobre Células T. Tesis de Doctorado. UNAM. 2020. Recuperado el 13 de marzo, 2022. <http://132.248.9.195/ptd2020/junio/0802008/Index.html>
59. Zhao T, Sun F, Liu J, Ding T, et al. Emerging role of mesenchymal stem cell-derived exosomes in regenerative medicine. *Curr Stem Cell Res Ther* 2019; 14 (6): 482-494. <https://doi.org/10.2174/1574888X14666190228103230>
60. Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Anastas J, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation. *Am J Respir Critical Care Med* 2018; 197 (1): 104-116. <https://doi.org/10.1164/rccm.201705-0925OC>
61. Antunes MA, Laffey JG, Pelosi P, Rocco PR. Mesenchymal stem cell trials for pulmonary diseases. *J Cell Biochem* 2014; 115 (6): 1023-1032. <https://doi.org/10.1002/jcb.24783>
62. Yang Y, Hu S, Xu X, et al. The vascular endothelial growth factors-expressing character of mesenchymal stem cells plays a positive role in treatment of acute lung injury in vivo. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 2347938. <https://doi.org/10.1155/2016/2347938>
63. Lee JW, Fang X, Krasnodembskaya A, Howard JP, Matthay MA. Concise review: Mesenchymal stem cells for acute lung injury: role of paracrine soluble factors. *Stem Cells* 2011; 29 (6): 913-919. <https://doi.org/10.1002/stem.643>
64. Hu S, Li J, Xu X, et al. The hepatocyte growth factor-expressing character is required for mesenchymal stem cells to protect the lung injured by lipopolysaccharide in vivo. *Stem Cell Res Ther* 2016; 7 (1): 66. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0320-5>
65. Yang Y, Chen QH, Liu AR, Xu XP, et al. Synergism of MSC-secreted HGF and VEGF in stabilising endothelial barrier function upon lipopolysaccharide stimulation via the Rac1 pathway. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6: 250. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0257-0>
66. Potter DR, Miyazawa BY, Gibb SL, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate pulmonary vascular permeability and lung injury induced by hemorrhagic shock and trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2018; 84 (2): 245-256. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001744>
67. Khatri M, Richardson LA, Meulia T. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate influenza virus-induced acute lung injury in a pig model. *Stem Cell Res Ther* 2018; 9 (1): 17. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0774-8>
68. Li Y, Xu J, Shi W, et al. Mesenchymal stromal cell treatment prevents H9N2 avian influenza virus-induced acute lung injury in mice. *Stem Cell Res Ther* 2016; 7 (1): 159. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0395-z>
69. Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshiryajimi A. mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: Present or future. *Stem Cell Rev Rep* 2020; 16 (3): 427-433. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09973-w>
70. Liang B, Chen J, Li T, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. *Medicine* 2020; 99 (31): e21429. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021429>
71. Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *A&D* 2020; 11 (2): 216-228. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0228>
72. Gu W, Song L, Li XM, Wang D, et al. Mesenchymal stem cells alleviate airway inflammation and emphysema in COPD through down-regulation of cyclooxygenase-2 via p38 and ERK MAPK pathways. *Sci Rep* 2015; 5: 8733. <https://doi.org/10.1038/srep08733>
73. Guan XJ, Song L, Han FF, et al. Mesenchymal stem cells protect cigarette smoke-damaged lung and pulmonary function partly via VEGF-VEGF receptors. *J Cell Biochem* 2013; 114 (2): 323-335. <https://doi.org/10.1002/jcb.24377>
74. Liu X, Fang Q, Kim H. Preclinical studies of mesenchymal stem cell (MSC) administration in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A systematic review and meta-analysis. *PLoS*

- One 2016; 11 (6): e0157099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157099>
75. Song L, Guan XJ, Chen X, et al. Mesenchymal stem cells reduce cigarette smoke-induced inflammation and airflow obstruction in rats via TGF- β 1 signaling. *COPD* 2014; 11 (5): 582-590. <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.898032>
76. Chen Q, Lv L, Zheng C, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells repair SU5416-injured emphysema by inhibiting apoptosis via rescuing VEGF-VEGFR2-AKT pathway in rats. *Int J Stem Cells* 2022. <https://doi.org/10.15283/ijsc21149>
77. Mezey É. Human mesenchymal stem/stromal cells in immune regulation and therapy. *Stem Cells Transl Med* 2022; 11 (2): 114-134. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szab020>
78. Huang F, Thokerunga E, He F, Zhu X, Wang Z, Tu J. Research progress of the application of mesenchymal stem cells in chronic inflammatory systemic diseases. *Stem Cell Res Ther* 2022; 13: 1. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02613-1>
79. Abdul Halim NSS, Yahaya BH, Lian J. Therapeutic potential of adipose-derived stem cells in the treatment of pulmonary diseases. *Curr Stem Cell Res Ther* 2022; 17 (2): 103-112. <https://doi.org/10.2174/1574888X16666210812145202>
80. Chen L, Qu J, Kalyani FS, et al. Mesenchymal stem cell-based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications. *Cell Mol Life Sci* 2022; 79 (3): 142. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04096-y>

Síndrome de Senear-Usher (pénfigo seborreico): un caso excepcional

Senear-Usher syndrome (seborrheic pemphigus): An exceptional case.

Juan David Galán-Lozano, Julio César Velasco-Castro, Lorena García-Agudelo, Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez

Departamento de Investigación, Hospital Regional de la Orinoquía, Yopal, Casanare, Colombia.

Correspondencia

Juan David Galán Lozano
juandavid.galan97@gmail.com

Recibido: 05-02-2023

Aceptado: 20-02-2023

Publicado: 28-06-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i2.1223

ORCID

Juan David Galán Lozano

0000-0002-4526-0434

Julio César Velasco Castro

0000-0003-3580-8221

Lorena García Agudelo

0000-0001-9557-0900

Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez

0000-0001-6001-5720

Resumen

Antecedentes: Dentro de las enfermedades autoinmunes que provocan lesiones erosivas y ampollas en la piel y las mucosas se encuentra el pénfigo. Un subtipo raro de esta enfermedad es el pénfigo seborreico, o síndrome de Senear-Usher, caracterizado por ampollas rotas y costras que afectan las áreas corporales que secretan grasa.

Reporte de caso: Paciente femenina de 40 años, atendida inicialmente en una unidad de primer nivel por un cuadro de 45 días de evolución, caracterizado por lesiones costrosas gruesas de base eritematosa, pruriginosas y dolorosas, de localización centro-facial, con posterior extensión hacia el abdomen, tórax y extremidades. El tratamiento consistió en prednisolona, con evolución favorable. La biopsia de las lesiones confirmó el diagnóstico de pénfigo seborreico.

Conclusión: El síndrome de Senear-Usher, o pénfigo seborreico, es una enfermedad excepcional, de origen multifactorial. El diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado son factores decisivos para evitar la evolución de la enfermedad a formas avanzadas.

Palabras clave: Pénfigo; pénfigo seborreico; síndrome de Senear-Usher; enfermedades autoinmunes.

Abstract

Background: Among the autoimmune diseases causing erosive lesions and blisters on skin and mucous membranes is pemphigus. Within this is a rare subtype known as seborrheic pemphigus or Senear-usher syndrome which is characterized by broken blisters and crusts involving the seborrheic areas.

Case report: A 40-year-old female patient, initially treated in a first level unit for a condition of 45 days of evolution, characterized by thick scabby lesions with an erythematous base, pruritic and painful, located in the center of the face, with posterior extension towards the abdomen, thorax, and extremities. Treatment consisted of prednisolone, with favorable evolution. The biopsy of the lesions with the diagnosis of seborrheic pemphigus.

Conclusion: Senear-usher syndrome is a rare disease of multifactorial origin. Early diagnosis and adequate treatment are decisive factors to avoid the evolution and advanced forms of the disease.

Key words: Pemphigus; Seborrheic pemphigus; Senear-Usher syndrome; Autoimmune diseases.

ANTECEDENTES

El pénfigo seborreico fue descrito por primera en 1969 por Schyder.¹ Es una enfermedad excepcional, cuya incidencia varía de 0.1 a 0.5 casos por cada 100,000 habitantes/año, y la prevalencia se estima en 0.5 a 3.2 casos por cada 100,000 habitantes. La frecuencia de la enfermedad se relaciona con la ubicación geográfica y la etnia.² Los principales factores de riesgo son: ambientales, exposición a picaduras de insectos hematófagos (desencadenan reacciones inmunes asociadas con IgG), radiación ultravioleta, quemaduras eléctricas cutáneas, exposición a fármacos (tíoles y antiinflamatorios no esteroideos), dermatitis de contacto e infecciones.¹⁻⁵

El pénfigo representa varias enfermedades autoinmunes causantes de ampollas y erosión en la piel y las mucosas, provocado por autoanticuerpos IgG que funcionan en contra de proteínas desmosómicas, principalmente las desmogleínas (Dsg) 1 y 3, que resulta en acantólisis y apoptosis de queratinocitos.² Según el grado de acantólisis en la epidermis se clasifica en dos grupos: 1) pénfigo profundo, subdividido en vulgar y vegetante, caracterizado por acantólisis suprabasal, y 2) pénfigo superficial, con subtipos foliáceo, eritematoso y seborreico.¹⁻⁴ Este último supone una forma excepcional de la enfermedad, con pocos casos reportado en la bibliografía.¹⁻⁵

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 40 años, atendida inicialmente en una institución de primer nivel por un cuadro de 45 días de evolución, progresivo, caracterizado por lesiones costrosas gruesas de base eritematosa, pruriginosas y dolorosas, de localización centro-facial (**Figura 1**), con posterior extensión al abdomen, tórax y extremidades (**Figura 2**). Refirió pérdida de peso (30 kilogramos en 4 meses) y comunicó haber recibido aciclovir 200 mg durante 12 días para el padecimiento actual, sin lograr mejoría, por lo que acudió a servicio médico, donde documentaron infección por VIH.

En la evaluación inicial, los estudios de laboratorio confirmaron el diagnóstico de VIH, se descartó infección por sífilis, hepatitis B y C. De acuerdo con los hallazgos clínicos se sospechó el diagnóstico de pénfigo

seborreico. Se inició tratamiento con prednisolona (50 mg/día) por vía oral.

Durante la hospitalización se obtuvo una biopsia cutánea de la pierna izquierda que reportó: piel con epidermis acantósica, hiperqueratosis y paraqueratosis focal, con acantólisis superficial, discreta exocitosis y algunas mitosis en diferentes zonas; en la dermis se advirtieron papilas con vasos tortuosos y dilatados, rodeados por infiltrado mononuclear superficial (**Figura 3 a y b**). Con base en los hallazgos expuestos se confirmó el diagnóstico de pénfigo seborreico.

Al cuarto día de tratamiento disminuyó la extensión de las lesiones y se observó mejoría en su aspecto, por lo que se redujo la dosis de prednisolona a 25 mg/día. Puesto que la paciente requería el estudio de inmunofluorescencia, fue dada de alta para continuar el seguimiento ambulatorio con prednisolona a 20 mg/día por vía oral durante 6 días, con reducción gradual de las dosis a 10 mg/día por 6 días y, finalmente, 5 mg/día por 6 días.



Figura 1. Lesiones costrosas gruesas (piel “acartonada”) de diverso tamaño en la región frontal del rostro, que se extienden hacia los párpados, la nariz y el cuero cabelludo. También se observan costros melicéricas (signo de Nikolsky negativo).



Figura 2. Lesiones eritematocrostosas de predominio abdominal. Se evidencia la piel de aspecto “acartonado” en los miembros inferiores, con leve eritema y mayor descamación respecto al resto de las áreas afectadas.

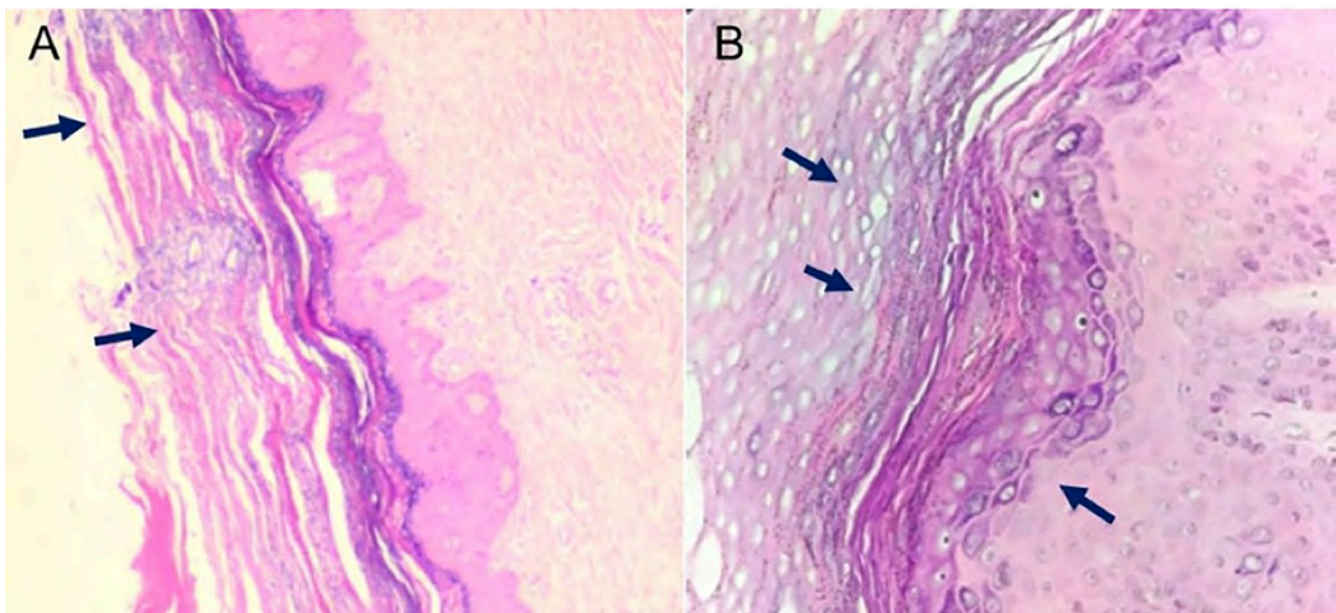


Figura 3. A) Piel con epidermis acantósica, hiperqueratosis y paraqueratosis focal, con acantólisis superficial (tinción con hematoxilina y eosina; 4X). **B)** Se observa discreta exocitosis y algunas mitosis en diferentes zonas. La dermis muestra papilas con vasos tortuosos y dilatados, rodeados por infiltrado mononuclear superficial (tinción con hematoxilina y eosina; 40X).

Fuente: laboratorio de patología, Hospital Regional de la Orinoquía.

Se mantuvo en comunicación telefónica e informó que habían disminuido las lesiones, no tenía “costras” y la respuesta al tratamiento fue exitosa.

DISCUSIÓN

El pénfigo seborreico es una variante peculiar de pénfigo foliáceo, que forma parte de las enfermedades ampollas autoinmunes, caracterizadas por formación de ampollas y erosiones cutáneas y mucosas (en particular, el pénfigo seborreico afecta las áreas donde se produce grasa).⁶ La patogenia se relaciona con un mecanismo autoinmune de antígenos contra la matriz intercelular que causa lisis de los desmosomas,^{5,6} además de anticuerpos IgG contra la Dsg 1 y 3, con subsiguiente respuesta citotóxica mediada por linfocitos.⁶ Los estudios recientes indican que ésta es una teoría incompleta^{6,7} y son poco claros los mecanismos exactos que provocan la acantólisis;⁷ sin embargo, Eichkorn y sus colaboradores⁷ describen que los mecanismos moleculares están influenciados por cofactores exógenos (radiación ultravioleta) que activan el sistema inmunitario innato mediado por las interleuquinas 1 y 6.

El diagnóstico del pénfigo seborreico se establece con la sospecha clínica, el estudio histológico, inmunofluorescencia y serología con identificación de Dsg1 y Dsg3. Histológicamente, el pénfigo seborreico es idéntico al foliáceo, y consta de espongiosis eosinofílica. La primera alteración es la acantólisis en la capa granulosa, con formación de cavidades subcórneas y ampollas. Inicia con placas eritematoescamosas-costrosas de aspecto seborreico,⁵ que pueden persistir por meses o años, para después diseminarse al cuero cabelludo, la región centro-facial, zonas malares y, posteriormente, el tronco. En el caso aquí expuesto, el patrón histológico y la diseminación de las lesiones fueron las típicas, con la particularidad de haberse extendido hacia el abdomen, los genitales, glúteos y las extremidades.⁶⁻⁸

Las variantes clínicas del pénfigo son: 1) atípico (caracterizado por lesiones pustulosas y anticuerpos anti-Dsc positivos) y 2) foliáceo (donde se visualiza acantólisis superficial y vulgar; la acantólisis se limita inicialmente a las lesiones orales por la formación de autoanticuerpos IgG subclase 4 contra Dsg3). El diagnóstico diferencial se establece con enfermedades

que generan lesiones cutáneas similares, por ejemplo: psoriasis y lupus eritematoso sistémico.⁸⁻¹⁰

La extensión de las lesiones determina el tratamiento; los pacientes con pénfigo seborreico local suelen tener reacción favorable con corticosteroides tópicos, y quienes manifiestan las formas diseminadas requieren tratamiento sistémico con prednisolona, a dosis de 1 mg/kg/día por vía oral. En pacientes resistentes al tratamiento, con marcada afectación de la superficie corporal, pueden prescribirse fármacos inmunomoduladores: azatioprina, dapsona, hidroxicloquina, metotrexato o micofenolato.¹⁰

Touzeau-Roemer V y su grupo⁹ informan que los principales mecanismos implicados en los procesos autoinmunes y el VIH en diferentes órganos, incluida la piel, son el mimetismo molecular entre las proteínas del VIH y los autoantígenos que ocasionan reacciones cruzadas de anticuerpos circulantes. La desregulación de la interacción entre los linfocitos B y T (LsT), principalmente LsT-CD8 y la inmunoadactivación antígeno-autoanticuerpo con daño en la matriz extracelular, genera las enfermedades autoinmunes.

La paciente de este caso tuvo prueba positiva de VIH, lo que puede relacionarse estrechamente con la aparición del pénfigo seborreico, pues algunos estudios demuestran la detección de anticuerpos circulantes contra el pénfigo en el 33 al 38% de los pacientes con VIH y la frecuencia en que se detectan los anticuerpos depende del tiempo de evolución de la infección; el 21% ocurre en etapas iniciales de la infección, incluso en el 40% en las fases posteriores.^{9,10}

Aunque se han descrito varias teorías de la asociación de la enfermedad autoinmune y el VIH, el mecanismo fisiopatológico aún se desconoce.⁸⁻¹⁰

CONCLUSIÓN

El síndrome Senear-usher, o pénfigo seborreico, es una enfermedad excepcional, de origen multifactorial, rápidamente progresivo, caracterizado por placas eritematoescamosas-costrosas, de aspecto seborreico en la cara, con posible extensión a todo el cuerpo. El diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado son factores decisivos para evitar la evolución de la enfermedad a formas avanzadas.

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

REFERENCIAS

1. Errichetti E, Stinco G, Pegolo E, di Meo N, et al. Seborrheic pemphigoid. *Case Rep Dermatol Med* 2014; 2014: 768217. doi: 10.1155/2014/768217.
2. Carvajal EM, Jiménez TI, Francesa BG. Pénfigo Vulgar y Foliáceo: Una revisión bibliográfica. *Rev Clin Esc Med* 2019; 9 (1): 48-55. http://dx.doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v9i1.36493.
3. Chokoeva AA, Lozev I, Yungareva I, Wollina U, et al. Seborrheic Pemphigus, antigen mimicry and the subsequent-wrong diagnostic and therapeutic approach? *Maced J Med Sci* 2018; 6 (1):128-31. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.011>.
4. Castro-Forés LLO, Cruz JML, Jamora MJJ, Canlas-Estrella KM. Seborrheic pemphigoid. *JAAD Case Rep* 2016; 2 (1): 80-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdc.2015.12.010>.
5. Fernández-Rueda P, Guevara-Cervantes JF, López LA, Salazar E, et al. Penfigo seborreico. *Dermatol Rev Méx* 2015; 59: 303-309.
6. Bosch-Amate X, Iranzo P, Ivars M, Mascaró Galy JM, et al. Anti-Desmocollin Autoantibodies in Autoimmune Blistering Diseases. *Front Immunol* 2021; 12: 740820. doi: 10.3389/fimmu.2021.740820.
7. Eichkorn RA, Schmidt MF, Walter E, Hertl M, et al. Innate immune activation as cofactor in pemphigus disease manifestation. *Front Immunol* 2022; 13: 898819. doi: 10.3389/fimmu.2022.898819.
8. Murrell D, Werth V. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82 (3): 575-585.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.021>.
9. Touzeau-Roemer V, Skoll M, Tajpara P, Kienzl P, et al. Prevalence of skin-specific autoantibodies in HIV-infected patients and uninfected controls. *Acta Derm Venereol* 2019; 99 (11): 978-83. doi: 10.2340/00015555-3251.
10. Min MS, Damstetter E, Chen AYY. Autoimmune blistering disorders in the setting of human immunodeficiency virus infection. *Int J Womens Dermatol* 2018; 4 (3): 159-65. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2018.02.002>.

Una copa con final inesperado... Reacción adversa por agua tónica: reporte de un caso

A drink with an unexpected ending... Adverse reaction by tonic water: A case report.

Lucía Moreno-Lozano,¹ Teresa de Aramburu-Mera,¹ Carmen Bermúdez-Hormigo,¹ Geraldine Louise Pérez-Darnaudguilhem²

¹ Servicio de Alergología, Hospital Punta Europa, Algeciras, Cádiz, España.

² Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud la Paloma, Madrid, España.

Correspondencia

Lucía Moreno Lozano
luciamoreloza@gmail.com

Recibido: 17-03-2023

Aceptado: 04-04-2023

Publicado: 28-06-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i2.1243

ORCID

Lucía Moreno Lozano

0000-0003-3147-9774

Teresa de Aramburu Mera

0000-0002-2613-5566

Carmen Bermúdez Hormigo

0000-0002-1978-4787

Geraldine Louise Pérez Darnaudguilhem

0000-0002-2046-3024

Resumen

Antecedentes: La quinina es un alcaloide con propiedades antipiréticas, antiinfecciosas y, además, un ingrediente del agua tónica. Se han descrito reacciones adversas con este producto, como fotosensibilidad, vasculitis y dermatitis de contacto.

Reporte de caso: Paciente masculino de 31 años, que luego de 3-4 horas de consumir ginebra con agua tónica "Schweppes®" manifestó úlceras en los labios y la cavidad bucal, y una lesión eritematosa fija en la segunda falange de la mano, 24 horas después. Las pruebas cutáneas con aeroalérgenos y alimentos resultaron negativas, y las pruebas epicutáneas de 48 horas positivas (quinina [++] y "Schweppes®" [++]). Con base en los hallazgos de las pruebas, se estableció el diagnóstico de reacción adversa por quinina, contenida en el agua tónica.

Conclusión: La quinina puede encontrarse en diferentes alimentos o medicamentos, por lo que es importante establecer el diagnóstico preciso y ofrecer recomendaciones adecuadas por el consumo de este producto.

Palabras clave: Reacción adversa; quinina; agua tónica; lesión eritematosa fija; pruebas epicutáneas.

Abstract

Background: Quinine is an alkaloid with antipyretic and anti-infective properties, and also an ingredient in tonic waters. Adverse reactions have been reported with this product, such as photosensitivity, vasculitis, and contact dermatitis.

Case report: A 31-year-old male patient who, after 3-4 hours of consuming "Schweppes®" gin with tonic water, manifested ulcers on the lips and oral cavity, and a fixed erythematous lesion on the second phalanx of the hand, 24 hours later. Skin tests with aeroallergens and food were negative, and 48-hour patch tests were positive (quinine [++] and "Schweppes®" [++]). Based on the test findings, the diagnosis of an adverse reaction to quinine, contained in the tonic water, will be established.

Conclusion: Quinine can be found in other types of foods or medications, so it is important to establish an accurate diagnosis and offer adequate recommendations to the patient with the consumption of this product.

Key words: Adverse reaction; Quinine; Tonic; Fixes erythematous lesions; Patch test.

ANTECEDENTES

La quinina es un alcaloide que se extrae de la corteza del quino (*Cinchona officinalis*) y se utiliza para el tratamiento de la malaria. Tiene actividad antipalúdica y se prescribe para calambres musculares e infecciones gripales. Además, puede indicarse como estimulante del apetito y antiasténico, y se ha observado que forma parte de varios fármacos antipiréticos y antiálgicos. También es un ingrediente que se adiciona, en conjunto con el azúcar y extractos de cítricos, para la preparación del agua tónica.

Se han descrito diferentes efectos secundarios con la quinina: citopenia, síndrome urémico hemolítico, hepatitis y vasculitis. Algunos estudios informan diferentes reacciones adversas, por ejemplo: fotosensibilidad, dermatitis de contacto y exantema fijo medicamento, y rara vez se han descrito reacciones graves (anafilaxia o síndrome de Stevens-Johnson).

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 31 años, sin antecedentes médicos de interés ni consumo de medicamentos en la actualidad, que acudió a consulta por haber manifestado, en dos ocasiones luego de 3-4 horas de consumir ginebra con agua tónica “Schweppes®”, una lesión eccematosa en el labio, con formación de úlceras en la cavidad bucal (**Figura 1**) y una lesión eritematosa fija en la segunda falange de la mano derecha (**Figura 2**) luego de 24 horas. Las manifestaciones clínicas fueron desapareciendo de forma espontánea; sin embargo, persistió la hiperpigmentación en las zonas durante 2-3 semanas. El paciente refirió haber sufrido, en alguna ocasión, un cuadro con similares características que lo relacionó con el consumo de agua tónica sin ginebra. No refirió la aparición de lesiones con el consumo concomitante de otros alimentos, fármacos ni cofactores adicionales (estrés o consumo de antiinflamatorios).

El examen clínico trascendió sin inconvenientes, sin visualización residual de la hiperpigmentación ni lesiones activas en la piel o mucosas.

Se efectuaron estudios alergológicos en el paciente de este caso y en 10 controles sanos. Se llevaron a cabo pruebas cutáneas con aeroalérgenos y alimentos de



Figura 1. Formación de úlceras en la cavidad bucal.



Figura 2. Lesión eritematosa fija en la segunda falange de la mano derecha.

referencia, que resultaron negativas. Posteriormente se practicaron pruebas cutáneas con cloroquina y agua tónica “Schweppes” al 1/10, también con resultado negativo. Luego de 8 semanas de la reacción adversa se efectuaron pruebas epicutáneas con agua tónica “Schweppes®”, ginebra y quinina al 20% en vaselina, tanto en el área afectada como en las zonas de piel sana, con resultado positivo (++) para ambos productos empleados. **Figura 3**

La biopsia obtenida previamente, durante la fase activa de la reacción, por personal de Dermatología reportó: dermatitis de interfase vacuolar con queratinocitos necróticos e infiltrado inflamatorio de predominio linfocitocitario, con neutrófilos y eosinófilos.

De acuerdo con los hallazgos clínicos y los resultados de las pruebas se decidió no someter al paciente a una prueba de provocación con agua tónica; se recomendó de forma estricta evitar el consumo del líquido, pero por decisión propia decidió tomarlo en su domicilio, manifestando de nuevo los mismos síntomas.

DISCUSIÓN

La quinina es un fármaco antipalúdico y uno de sus tantos usos (agua tónica) se desarrolló para modificar su sabor amargo, añadiendo extracto de cítricos y azúcares. Diversos estudios han publicado reacciones de hipersensibilidad con este producto, sobre todo reacciones tardías luego del consumo de agua tónica.

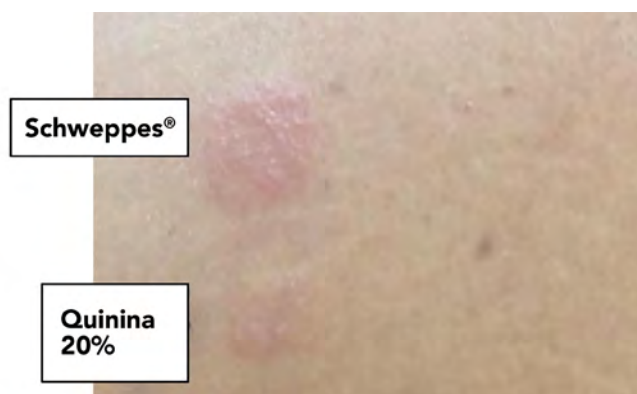


Figura 3. Prueba epicutánea que confirma la reacción adversa a los productos.

La reacción más frecuente es el exantema fijo, que suele afectar los labios, y el diagnóstico se establece de forma tardía, cuando los síntomas evolucionan a reacciones más graves (necrólisis epidérmica tóxica), pues los pacientes no lo relacionan con la toma de agua tónica hasta que se repite en varias ocasiones.

La erupción medicamentosa fija se caracteriza por la aparición de un parche, una placa o ampolla circulares, eritematosas o violáceas, con un centro gris oscuro que se repite en la misma localización después de una nueva exposición a un producto o fármaco específico. A menudo, después de cada evento de reacción adversa, suelen afectarse otros sitios anatómicos. Se trata de una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV, descrita por primera vez en 1889.¹ El periodo de incubación, desde el inicio del contacto con el fármaco hasta la sensibilización, la duración es variable, normalmente entre 1-2 semanas. Una vez que el paciente se ha sensibilizado, la reacción puede expresarse desde los 30 minutos hasta las 8 horas de la exposición, aunque en ciertas ocasiones las manifestaciones clínicas pueden aparecer luego de varios días.

Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, de morfología ovalada o circular y aparecer en forma de placas eritematosas con edema y bordes normalmente circunscritos. Suelen localizarse en las manos, pies, tronco y cara. Posteriormente, las placas evolucionan a una coloración violácea, con frecuente pigmentación residual. En algunos casos pueden asociarse con ampollas y frecuentemente hay afectación de las mucosas y las uniones mucocutáneas (zona buco-labial o genital) donde se forman ampollas que evolucionan a escoriaciones y úlceras. Los pacientes no manifiestan síntomas sistémicos, pero pueden tener malestar general, náuseas, diarrea y, aunque analíticamente no suelen mostrar alteraciones, en ocasiones puede haber eosinofilia y leucocitosis.

Dentro de las variantes clínicas se encuentran la erupción medicamentosa fija no pigmentada, erupción medicamentosa fija generalizada y otras formas atípicas, como las placas eritematosas migratorias o pulsátiles sin pigmentación residual. Además, algunos estudios describen placas de aspecto eccematoso, similares a la psoriasis en placas.²

La quinina se ha implicado en diferentes reacciones: trombocitopenia y síndrome hemolítico urémico. A lo largo de los años se han descrito reacciones de hipersensibilidad; por ejemplo, Asero³ reportó un paciente que manifestó lesiones hiperpigmentadas numulares compatibles con exantema fijo medicamentoso.³⁻⁴ Por su parte, González y sus colaboradores⁵ informaron un caso de urticaria provocada por el consumo de agua tónica; y Wada y su grupo reportaron un paciente masculino de 26 años con erupciones cutáneas recurrentes, de más de un año de evolución, con empeoramiento de los síntomas y extensión de la lesión, desde placas eritematosas hasta máculas eritematosas con erosiones, a quien diagnosticaron con síndrome de Steven-Johnson, debido al consumo de agua tónica.⁶

CONCLUSIÓN

El caso aquí expuesto corresponde a un paciente con reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV, compatible con exantema fijo medicamentoso en una variante atípica (placas ecematosas), provocada por la ingesta de quinina contenida en el agua tónica. La quinina puede encontrarse en diferentes alimentos o

medicamentos, por lo que es importante establecer el diagnóstico preciso y ofrecer recomendaciones adecuadas por el consumo de este producto.

REFERENCIAS

1. Patel S, Jhon AM, Handler MZ, Schwartz RA. Fixed Drug Eruptions: An Update, Emphasizing the Potentially Lethal Generalized Bullous Fixed Drug Eruption. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21 (3): 393-399. doi: 10.1007/s40257-020-00505-3.
2. Guin JD, Baker GF. Chronic fixed drug eruption caused by acetaminophen. *Cutis* 1988; 41 (2): 106-8.
3. Asero R. Fixed drug eruptions caused by tonic water. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (1): 198-9. doi: 10.1067/mai.2003.44.
4. Kaku Y, Ito T, Wada M, Nozaki Y, et al. Tonic water-induced generalized bullous fixed eruption. *Acta Derm Venereol* 2015; 95 (4): 505-6. doi: 10.2340/00015555-1947.
5. González R, Merchán R, Crespo JF, Rodríguez J. Allergic urticaria from tonic water. *Allergy* 2002; 57 (1): 52. doi: 10.1046/j.0105-4538.2001.00001.x-i10.
6. Wada S, Namiki T, Tokoro S, Miura K, et al. Stevens-Johnson syndrome induced by tonic water. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35 (10): e662-e663. doi: 10.1111/jdv.17368.

Erupción liquenoide medicamentosa con evolución desfavorable. Dificultades en el diagnóstico

Lichenoid drug eruption with unfavorable evolution. Difficulties in diagnosis.

Jimena Laiseca-García, Carmen García Rodríguez, Estefanía Moreno-Mata

Unidad de Alergia, Hospital General La Mancha
Centro, España.

Correspondencia

Jimena Laiseca García
jimenalaiseca91@gmail.com

Recibido: 16-02-2023

Aceptado: 29-03-2023

Publicado: 28-06-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i2.1234

ORCID

Jimena Laiseca García
0000-0002-2599-4967

Resumen

Se reporta el caso de una mujer que inició con erupción liquenoide, con evolución desfavorable, por lo que se sospechó una reacción medicamentosa. El diagnóstico final fue pénfigo paraneoplásico. Es importante la atención multidisciplinaria y la evaluación de un alergólogo en pacientes con reacciones cutáneas graves, por sospecha de reacciones farmacológicas, debido a la dificultad para establecer el diagnóstico.

Palabras clave: Erupción liquenoide; reacción medicamentosa; pénfigo paraneoplásico; reacción cutánea.

Abstract

We report the case of a woman who started with a lichenoid eruption, unfavorable evolution, for which a drug reaction was suspected. The final diagnosis was paraneoplastic pemphigus. Multidisciplinary care and evaluation by an Allergist is important in patients with severe skin reactions, suspected of drug reactions, due to the difficulty in establishing the diagnosis.

Key words: Lichenoid eruption; Drug reaction; Paraneoplastic pemphigus; Skin reaction.

Caso clínico

Mujer de 61 años, con leucemia linfocítica crónica, que inició tratamiento con ibrutinib, aciclovir y cotrimoxazol, y después de 7 días manifestó una erupción generalizada, de morfología liquenoide que afectaba las mucosas (**Figura 1**). Se decidió suspender los fármacos sospechosos, y se indicaron antihistamínicos y corticosteroides por vía intravenosa. El análisis de laboratorio informó leucocitosis sin eosinofilia, afectación hepática progresiva y citomegalovirus con alta replicación. Se prescribió un nuevo protocolo de aciclovir, que provocó una reacción cutánea, con angioedema facial, eritrodermia generalizada, signo de Nikolsky (+) y pérdida de la visión (**Figura 2**). Se sospechó necrólisis epidérmica tóxica provocada por aciclovir. Finalmente, con la obtención de una biopsia cutánea y el estudio de inmunofluorescencia indirecta se estableció el diagnóstico de pénfigo paraneoplásico por depósitos de IgG intracelulares en la membrana basal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para el presente estudio.



Figura 1. Lesiones liquenoides.



Figura 2. Reacción cutánea con signo de Nikolsky positivo.



DESCARGA PARA ANDROID

Ingresa al siguiente link o escanea el código QR para su descarga



<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.cmica.appsoc>



DESCARGA PARA IPHONE

Ingresa al siguiente link o escanea el código QR para su descarga.



<https://apps.apple.com/mx/app/cmica-oficial/id1501458012>

Sistema de administración de socios C.M.I.C.A

Actualiza tus datos e ingresa al sistema de administración de socios en donde podrás: consultar el pago de anualidad, generar tu facturas, pagar tu anualidad, descargar tus constancias de cursos organizados por CMICA, entre otros.



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

Sistema de Administración de Socios



[Olvidó su contraseña?](#)



Accesar

La
inmunoterapia
sublingual en
tabletas con
alergoide
monomérico
carbamilado
es:

- ✓ Innovadora
- ✓ Segura
- ✓ A la vanguardia
en medicina de
precisión

