

Angioedema hereditario

Revista oficial del

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



CMICA



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. núm. 3, julio-septiembre, 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 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–

El angioedema hereditario (AEH) se caracteriza por episodios transitorios y recurrentes de inflamación de localización submucosa y/o subcutánea. Existen 3 tipos diferentes: el I y II se originan por anomalías en el gen SERPING1, que codifica el C1-INH, con patrón de herencia autosómica dominante, aunque también pueden generarse por alguna mutación de *novo*. El tercer tipo es el AEH con C1-INH normal, con diversas mutaciones genéticas, de las que actualmente se han reportado seis.

La falta de información acerca de esta enfermedad y el escaso o nulo conocimiento de algunos médicos dificultan el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. Datos de la vida real demuestran que en promedio los pacientes visitan 9 médicos, llegando a tardar, incluso, 20 años para establecer el diagnóstico correcto.

Los episodios de AEH tienen repercusión adversa significativa en la calidad de vida, sobre todo en pacientes con afectación laríngea, que se asocia con elevada mortalidad, y también cuando afecta los ojos, labios, brazos, abdomen, piernas, pies, genitales, etc., puesto que la mayoría de los casos dejan de realizar actividades habituales, como: caminar, hacer ejercicio, trabajar, asistir a reuniones, salir de viaje, incluso tener relaciones sexuales. Es por esto por lo que quienes padecen esta enfermedad suelen aislarse de su entorno familiar, social y laboral, llegando a padecer, también, ansiedad y depresión.

Por esto es necesario reforzar los conocimientos de los médicos del primer nivel de atención en este tipo de enfermedades raras, con la intención de establecer el diagnóstico temprano en los pacientes con AEH en México.

Breve descripción de la portada: Dra Yareli Odemaris Buendía López (autora del artículo: *Hereditary angioedema: Patient journey approach in México*).

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



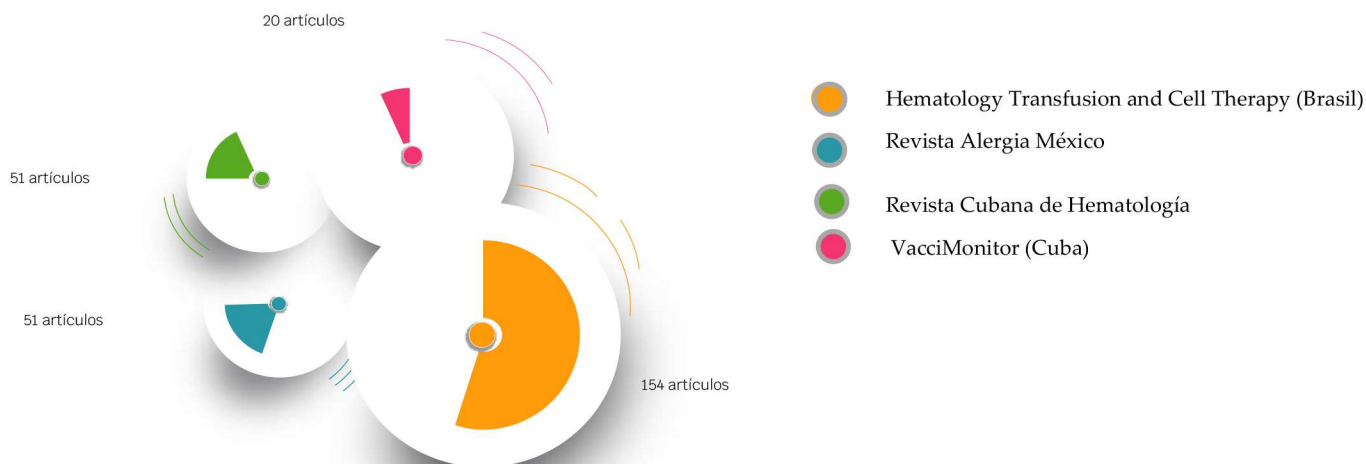
Órgano oficial de difusión científica del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia

¿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

- 113 **Reproducibilidad clínica de reacciones de hipersensibilidad a fármacos en pruebas de exposición controlada**
Alberto Palacios Cañas, Jaime Vinicio Meneses-Sotomayor, Míriam Clar-Castelló, Elisa Gómez-Torrijos, Jesus María Borja-Segade, Rosa García-Rodríguez
- 121 **Angioedema hereditario: seguimiento de pacientes en México**
María Eugenia Vargas-Camaño, Yareli Odemarís Buendía-López, Homero Garcés-Flores, Silvia Guzmán-Vázquez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 129 **Sistema inmune innato e infección por SARS-CoV-2. Revisión sistemática**
Elda María del Rocío Coutiño-Rodríguez
- 146 **Hevea brasiliensis como fuente alérgica: revisión bibliográfica**
Camila Lopez, Franklin Manotas, Andres Sánchez, Emiro Buendía, Jorge Mario Sánchez, Marlon Muñera, Juan Ricardo Urrego

CASOS CLÍNICOS

- 159 **Desensibilización a deferasirox en una paciente con hemocromatosis. Reporte de un caso**
Nadia Karina Aguilar-Hinojosa, Evelyn Itzamara Figueroa-Saavedra
- 163 **Eczema herpético en una paciente con dermatitis atópica**
Mario René Pavía-Espinosa, Cristian Jesús Huchim-Peña, Erick André Escalante-Buendía, Emiliano Catana-Gallegos, Paulina Pacheco-Pino

CONSENSO

- 167 **Algoritmo de tratamiento de la dermatitis atópica en Perú. Consenso de expertos**
Pablo Butron, Cesar Galvan, Rosalía Ballona, Evelyn Giuliana Castro-Vargas, Francisco Bravo-Puccio, José Enrique Gereda-Solari, José Ignacio Larco-Sousa, Edgar Matos, Rosario Torres-Ibérico

Resúmenes de Trabajos Libres CMICA 2023 LXXVII Congreso del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia

- 187 **¿Anafilaxia perioperatoria? Serie de casos**
Alicia Méndez-Gómez, Nayeli Servín-Suárez, Héctor Carrillo-Murillo, Eduardo Torres-Rojo, Karla Korkowski-Uviña, Itzel Vianney Ochoa-García
- 188 **Conocimiento de las madres de niños menores de 5 años sobre la vacunación en la Unidad de Medicina Familiar 1, Orizaba, Veracruz**
Diana Paola Gallardo-Martínez, Jaime Omar Jimenez-Sandoval
- 189 **Variabilidad del patrón de sensibilización alérgica en adultos mayores**
Juancarlos Manuel Velásquez-Rodríguez, Gandhi Fernando Pavón-Romero
- 190 **Regulación de la expresión de IL-33 e IL-17 por la modulación farmacológica de HIF-1 en un modelo murino de inflamación alérgica pulmonar**
Guillermina J. Baay-Guzmán, Aaron Pavel Rodríguez-Hernández, Anaya-Estrada D, Rodríguez-Jimenez M, Cocolletzi-Bautista JE, Hernández-Cueto D, Luria-Perez R

ORIGINAL ARTICLE

- 113 **Clinical reproducibility of drug hypersensitivity reactions triggered by controlled challenge tests.**
Alberto Palacios Cañas, Jaime Vinicio Meneses-Sotomayor, Míriam Clar-Castelló, Elisa Gómez-Torrijos, Jesus María Borja-Segade, Rosa García-Rodríguez
- 121 **Hereditary angioedema: Patient journey approach in Mexico.**
María Eugenia Vargas-Camaño, Yareli Odemarís Buendía-López, Homero Garcés-Flores, Silvia Guzmán-Vázquez

REVIEW ARTICLE

- 129 **Innate immune system and SARS-CoV-2 infection. Systematic review.**
Elda María del Rocío Coutiño-Rodríguez
- 146 **Hevea brasiliensis as a allergenic source: A literature review.**
Camila Lopez, Franklin Manotas, Andres Sánchez, Emiro Buendía, Jorge Mario Sánchez, Marlon Muñera, Juan Ricardo Urrego

CLINICAL CASES

- 159 **Desensitization to deferasirox in a patient with hemochromatosis. Case report.**
Nadia Karina Aguilar-Hinojosa, Evelyn Itzamara Figueroa-Saavedra
- 163 **Eczema herpeticum in a patient with atopic dermatitis.**
Mario René Pavía-Espinosa, Cristian Jesús Huchim-Peña, Erick André Escalante-Buendía, Emiliano Catana-Gallegos, Paulina Pacheco-Pino

CONSENSUS

- 167 **Algorithm for the management of atopic dermatitis in Peru. Expert consensus.**
Pablo Butron, Cesar Galvan, Rosalía Ballona, Evelyn Giuliana Castro-Vargas, Francisco Bravo-Puccio, José Enrique Gereda-Solari, José Ignacio Larco-Sousa, Edgar Matos, Rosario Torres-Ibérico

Abstracts of CMICA Free Works 2023 LXXVII Congress of Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia

- 187 **Perioperative anaphylaxis? Case series.**
Alicia Méndez-Gómez, Nayeli Servín-Suárez, Héctor Carrillo-Murillo, Eduardo Torres-Rojo, Karla Korkowski-Uviña, Itzel Vianney Ochoa-García
- 188 **Knowledge of mothers of children under 5 years of age about vaccination in the Unidad de Medicina Familiar 1, Orizaba, Veracruz.**
Diana Paola Gallardo-Martínez, Jaime Omar Jimenez-Sandoval
- 189 **Variability of the pattern of allergic sensitization in elderly.**
Juancarlos Manuel Velásquez-Rodríguez, Gandhi Fernando Pavón-Romero
- 190 **Regulation of IL-33 and IL-17 expression by pharmacological modulation of HIF-1 in a mouse model of allergic lung inflammation.**
Guillermina J. Baay-Guzmán, Aaron Pavel Rodríguez-Hernández, Anaya-Estrada D, Rodríguez-Jimenez M, Cocolletzi-Bautista JE, Hernández-Cueto D, Luria-Perez R

- 191 **Diagnóstico de alergia inmediata para penicilina: estudio piloto**
Julinela Armenta-Morales, Dulce Mariel Ruiz-Sánchez, Daniela Rivero-Yeverino, José Sergio Papaqui-Tapia, Juan Jesús Ríos-López, Aida Inés Lopez-García, Chrystopherson Caballero-López, Yosahandí Pacheco-Jiménez
- 192 **Prevalencia alergia a proteína leche de vaca con escala COMISS, IMPE Chihuahua, marzo a mayo 2022, serie de casos**
Pedro A. Villegas-Meza
- 193 **Asociación de exposición a humo de camiones en adolescentes con asma de un centro de referencia del noreste de México**
Valeria González-González, Sandra Nora González-Díaz, Carlos Macouzet-Sánchez, Laura Abigail Martínez-Manzano, Rosa Ivett Guzmán-Avilán, Daniel Verduzco-Félix
- 194 **Experiencia inicial de Lanadelumab en una paciente mexicana con angioedema hereditario tipo I**
Carolina García-Rosas, J. Jesús López-Tiro, Angélica Contreras-Contreras, Martha Ruiz-Peñaloza, Zaira Estefanía Ortiz-Monteón
- 195 **Anafilaxia perioperatoria a sevoflurano, un caso muy raro**
Andrea Guadalupe González-Vallejo, Hernandez-López E
- 196 **Absceso cerebral como manifestación inicial de deficiencia específica de anticuerpos**
Leysi Nury Jiménez-Vázquez, Omar Josué Saucedo-Ramírez, Blanca Del Río-Navarro
- 197 **Desensibilización a Rituximab en paciente con proteinuria persistente secundaria a LES**
Nayeli Servín-Suárez, Alicia Méndez-Gómez, Karla Korkowski-Uviña, Héctor Carrillo-Murillo, Eduardo Torres-Rojo, Margarita Ortega-Cisneros, Itzel Vianey Ochoa-García
- 198 **Asociación entre rinitis alérgica e hiposmia**
Tania González-Mendoza, Karen Miroslava Piña-Ramos
- 199 **Control de asma grave predominantemente eosinofílica con el uso de anti IL-5**
Martha Alicia Ruiz-Peñaloza, José Jesús López-Tiro, Zayra Estefanía Ortiz-Monteón, Carolina García-Rosas
- 200 **Síndrome de fiebre periódica, adenitis, faringitis y aftosis en un preescolar con síndrome de Asperger: reporte de caso**
Alberto Montero-Vázquez
- 201 **Caso clínico: síndrome de DRESS por hidroxiclороquina**
Pacheco-Jiménez Y, Ríos-López J, Caballero-López C, López-García A, Rivero-Yeverino D, Papaqui-Tapia J, Armenta-Morales J
- 202 **Perfilamiento del paciente con asma grave eosinofílica para el tratamiento biológico con Mepolizumab y su efectividad en el control de la enfermedad**
Zayra Ortiz-Monteón, Ruiz Peñaloza-Martha, Carolina García-Rosas, José Jesús López-Tiro, Elvia Angélica Contreras-Contreras
- 203 **Eritema pigmentado fijo secundario a AINE: Reporte de caso**
Bryan Eduardo García-López, Diana Mondragón-García, Andrea Aidea Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Samano
- 204 **Síndrome hemofagocítico linfocitario secundario a Dengue en una paciente de 6 años: reporte de caso**
Raúl Alberto Montero-Vázquez, Andrea Valdes-Mosso, Claudia Marcela Mendez-Contreras
- 205 **Pruebas diagnósticas *in vivo* en alergia inmediata a penicilina: estudio piloto**
Dulce Mariel Ruiz-Sánchez, Daniela Rivero-Yeverino, José Sergio Papaqui-Tapia, Chrystopherson Gengyng Caballero-López, Aida Inés López-García, Juan Jesús Ríos-López, Edgar Flores-Gonzaga, Erika Villada-Villada
- 206 **Efectividad de la suspensión bacteriana sublingual en la prevención de infecciones de vías aéreas de repetición en pediatría**
Edgar Cervantes-Trujano, Iris Estrada-García I, Isabel Wong-Baeza, Jessica Castañeda-Casimiro J, María del Consuelo Andaluz-Garza
- 191 **Diagnosis of immediate allergy to penicillin: Pilot study.**
Julinela Armenta-Morales, Dulce Mariel Ruiz-Sánchez, Daniela Rivero-Yeverino, José Sergio Papaqui-Tapia, Juan Jesús Ríos-López, Aida Inés Lopez-García, Chrystopherson Caballero-López, Yosahandí Pacheco-Jiménez
- 192 **Prevalence of allergy to cow's milk protein with comiss scale, impe chihuahua, march to may 2022, series of cases.**
Pedro A. Villegas-Meza
- 193 **Association of exposure to truck smoke with asthma in adolescents from a reference center in northeastern Mexico.**
Valeria González-González, Sandra Nora González-Díaz, Carlos Macouzet-Sánchez, Laura Abigail Martínez-Manzano, Rosa Ivett Guzmán-Avilán, Daniel Verduzco-Félix
- 194 **Initial experience with Lanadelumab in a Mexican patient with type I hereditary angioedema.**
Carolina García-Rosas, J. Jesús López-Tiro, Angélica Contreras-Contreras, Martha Ruiz-Peñaloza, Zaira Estefanía Ortiz-Monteón
- 195 **Perioperative anaphylaxis to sevoflurane, a very rare case.**
Andrea Guadalupe González-Vallejo, Hernandez-López E
- 196 **Brain abscess as a initial manifestation of specific antibody deficiency.**
Leysi Nury Jiménez-Vázquez, Omar Josué Saucedo-Ramírez, Blanca Del Río-Navarro
- 197 **Desensitization to Rituximab in a patient with persistent proteinuria secondary to SLE.**
Nayeli Servín-Suárez, Alicia Méndez-Gómez, Karla Korkowski-Uviña, Héctor Carrillo-Murillo, Eduardo Torres-Rojo, Margarita Ortega-Cisneros, Itzel Vianey Ochoa-García
- 198 **Association between allergic rhinitis and hyposmia.**
Tania González-Mendoza, Karen Miroslava Piña-Ramos
- 199 **Control of severe asthma predominantly eosinophilic with the use of anti IL-5.**
Martha Alicia Ruiz-Peñaloza, José Jesús López-Tiro, Zayra Estefanía Ortiz-Monteón, Carolina García-Rosas
- 200 **Periodic fever, adenitis, pharyngitis and aphthosis syndrome in a preschooler patient with Asperger syndrome: case report.**
Alberto Montero-Vázquez
- 201 **Case report: DRESS syndrome due to hydroxychloroquine**
Pacheco-Jiménez Y, Ríos-López J, Caballero-López C, López-García A, Rivero-Yeverino D, Papaqui-Tapia J, Armenta-Morales J
- 202 **Profiling of patients with severe eosinophilic asthma for biological treatment with Mepolizumab and its effectiveness in control disease.**
Zayra Ortiz-Monteón, Ruiz Peñaloza-Martha, Carolina García-Rosas, José Jesús López-Tiro, Elvia Angélica Contreras-Contreras
- 203 **Fixed pigmented erythema secondary to NSAID: Case report.**
Bryan Eduardo García-López, Diana Mondragón-García, Andrea Aidea Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Samano
- 204 **Dengue associated secondary Hemophagocytic Lymphohistocytosis Syndrome affecting a 6-year-old child: Case Report.**
Raúl Alberto Montero-Vázquez, Andrea Valdes-Mosso, Claudia Marcela Mendez-Contreras
- 205 ***In vivo* diagnostic tests in immediate penicillin allergy: Pilot study.**
Dulce Mariel Ruiz-Sánchez, Daniela Rivero-Yeverino, José Sergio Papaqui-Tapia, Chrystopherson Gengyng Caballero-López, Aida Inés López-García, Juan Jesús Ríos-López, Edgar Flores-Gonzaga, Erika Villada-Villada
- 206 **Effectiveness of sublingual bacterial suspension in the prevention of recurrent airway infections in pediatrics.**
Edgar Cervantes-Trujano, Iris Estrada-García I, Isabel Wong-Baeza, Jessica Castañeda-Casimiro J, María del Consuelo Andaluz-Garza

Reproducibilidad clínica de reacciones de hipersensibilidad a fármacos en pruebas de exposición controlada

Clinical reproducibility of drug hypersensitivity reactions triggered by controlled challenge tests.

Alberto Palacios Cañas, Jaime Vinicio Meneses-Sotomayor, Míriam Clar-Castelló, Elisa Gómez-Torrijos, Jesus María Borja-Segade, Rosa García-Rodríguez

Sección de Alergología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, España.

Recibido: 30-11-2022

Aceptado: 19-05-2023

Publicado: 21-08-2023

Correspondencia

Alberto Palacios Cañas
a.palacios.alg@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1199

ORCID

Alberto Palacios Cañas

0000-0002-7180-8539

Jaime Vinicio Meneses Sotomayor

0000-0002-9452-2217

Míriam Clar Castelló

0000-0002-2500-0619

Elisa Gómez Torrijos

0000-0003-0214-5505

Jesus María Borja Segade

0000-0003-0697-2479

Rosa García Rodríguez

0000-0003-1697-6799

Resumen

Objetivo: Evaluar la reproducibilidad de los síntomas en pruebas de exposición con fármacos.

Métodos: Estudio retrospectivo, efectuado en pacientes con prueba cutánea o exposición positiva, atendidos en 2019. De cada paciente se registró la sospecha clínica según el algoritmo de Karch-Lasagna. El resultado principal fue la reproducibilidad de síntomas en las pruebas de exposición, mediante el análisis de datos emparejado con prueba de McNemar.

Resultados: Se incluyeron 89 pacientes, y de estos 16 reportaron varias pruebas positivas. Se obtuvieron 30 pruebas cutáneas y 75 de exposición positivas. En el 89% de las pruebas de exposición positivas, las reacciones iniciales se clasificaron en probables o posibles, según la escala de Karch-Lasagna. Los síntomas reportados en la reacción inicial no difirieron de los de las pruebas de exposición.

Conclusión: La escala de Karch-Lasagna es un método útil para predecir la respuesta en las pruebas de exposición con fármacos. En la mayor parte de las pruebas positivas, los resultados fueron sugeridos por la historia clínica, sin diferencias entre la manifestación de síntomas en la prueba de exposición *versus* los referidos en la reacción inicial.

Palabras clave: Hipersensibilidad; hipersensibilidad a fármacos; toma de decisiones clínicas; pruebas cutáneas; pruebas intradérmicas

Abstract

Objective: To assess the reproducibility of symptoms in drug challenge tests.

Methods: The study included patients with positive cutaneous or challenge test throughout 2019. For each patient, clinical suspicion according to Karch-Lasagna algorithm was registered. Primary outcome was the reproducibility of symptoms in the provocation tests using a paired analysis of data with McNemar test.

Results: Eighty-nine patients were included, 16 of them presented more than one positive test. Thirty were skin tests positive and 75 reacted to provocation tests. Eighty nine percent of patients who reacted in challenge test were probably or possibly reactors according to Karch-Lasagna scale. Symptoms of initial reaction did not differ from those triggered in challenge tests.

Conclusions: Karch-Lasagna scale is useful in predicting the response to drug provocation tests. In most of the positive studies, results were suggested by clinical history and no differences were found between symptoms triggered in challenge test and that referred to in the previous reaction.

Key words: Hypersensitivity; Drug Hypersensitivity; Clinical-Decision Making; Skin tests; Intradermal tests.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas medicamentosas son relativamente frecuentes;^{1,2} de acuerdo con diversos estudios, representan entre el 5-10% de los ingresos hospitalarios en todo el mundo.³⁻⁶

Las reacciones de hipersensibilidad suponen alrededor de un tercio de todas las reacciones adversas a fármacos,^{7,8} aunque el mecanismo inmunológico sólo puede explicar una parte de estos casos.⁹ Estas reacciones son impredecibles, a veces graves, y pueden originarse por cualquier fármaco, aunque algunos, por su estructura o frecuencia de prescripción, tienen más probabilidades de provocar respuestas inmunitarias clínicamente relevantes.¹⁰ Según los datos de la FDA, entre 1999 y 2019 se informaron 17,506,002 reacciones adversas a medicamentos, y de estas se informaron 47,496 (0.27%) como anafilaxia, principalmente causada por antibióticos, anticuerpos monoclonales, antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol.¹¹

Establecer el diagnóstico adecuado es decisivo para evitar reacciones potencialmente graves, debido a la ausencia de notificación y estudios de reacciones adversas previas,¹²⁻¹⁴ incluso para evitar el consumo innecesario de medicamentos alternativos, que suelen ser más costosos y menos efectivos.¹⁵ Varios estudios concluyen que los antibióticos alternativos suponen un riesgo de resistencia y mayor tasa de fracaso terapéutico.^{16,17}

La historia clínica es fundamental para establecer el diagnóstico, además de las manifestaciones clínicas, período de latencia y evolución después del retiro del fármaco, entre otros datos.¹⁸ Existen algoritmos o escalas publicados para calcular la probabilidad de reacción de determinado medicamento;¹⁹ sin embargo, en la mayoría de los casos debe realizarse un estudio de alergia para confirmar el diagnóstico.^{20,21} Para conocer el tipo de alergia se requieren pruebas cutáneas o intradérmicas, como sucede en pacientes con reacciones inmediatas, o pruebas epicutáneas, incluso intradérmicas con lectura a las 48 y 96 horas, en el caso de reacciones tardías.²² Estas pruebas se encuentran disponibles y son confiables con determinados fármacos, por ejemplo: antibióticos betalactámicos, metamizol, sales de platino, relajantes neuromusculares o heparinas.^{23,24} También se dispone de estudios *in vitro* para algunos medicamentos, como la determinación de IgE sérica

específica para cefalosporina y penicilina.²⁵ Las pruebas de activación de basófilos y las pruebas de transformación de linfocitos son técnicas no estandarizadas y, por tanto, son de valor limitado.²⁶⁻²⁹ Si no se dispone de pruebas cutáneas o *in vitro*, incluso si los resultados no son definitivos y la historia clínica no conduce a un diagnóstico, debe llevarse a cabo la prueba de exposición controlada (PEC) con fármacos por personal adiestrado y medios para atender una posible reacción.³⁰⁻³²

Si bien la PEC es el estudio de referencia,³³ en algunos pacientes no es ético ni adecuado llevarla a cabo debido a su riesgo potencial, por lo que está contraindicada en quienes tienen antecedente de reacciones graves (DRESS, necrólisis epidérmica tóxica, anafilaxia grado IV).³⁴ La decisión de realizar la PEC o el protocolo a utilizar se basa, fundamentalmente, en la historia clínica, que orientará su conveniencia.³⁵

Existen datos contradictorios acerca de los síntomas y la gravedad de las reacciones reproducidas en la PEC, que pueden ser similares a los referidos en la historia clínica.³⁶⁻³⁸ Tradicionalmente se ha sugerido que los síntomas que manifiestan los pacientes a quienes se practica la PEC son similares a los que se reproducen en la reacción inicial, pero éstos son más leves y de menor duración; sin embargo, hace poco se reportó un caso de anafilaxia severa en un paciente con urticaria a quien se practicó la PEC, en la reacción previa con el fármaco.³⁴ Por tanto, es importante conocer la reproducibilidad de las reacciones en este tipo de prueba, con la finalidad de ayudar a tomar decisiones de su conveniencia, con base en criterios de seguridad.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue: evaluar la reproducibilidad de los síntomas en pruebas de exposición con fármacos.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes con prueba cutánea o prueba de exposición controlada (PEC) positivas, atendidos en el servicio de Alergia del Hospital General Universitario de Ciudad Real, España, en 2019. No se incluyeron pacientes que manifestaron reacciones con citostáticos.

A todos los pacientes que manifestaron reacciones inmediatas con antibióticos betalactámicos, metamizol,

relajantes musculares o medios de contraste radiográficos se les practicó una prueba de punción cutánea e intradérmica con el fármaco sospechoso o necesario para establecer el diagnóstico. En el caso de otros fármacos o reacciones no inmediatas, se evaluó el rendimiento de las pruebas, o pruebas de parche, según el tipo de reacción y la confiabilidad de las pruebas reportadas en la bibliografía para cada fármaco.

La probabilidad de reacción con el fármaco se calculó para cada paciente de acuerdo con la escala de causalidad empleada por el Sistema Español de Farmacovigilancia: algoritmo de Karch-Lasagna modificado (**Cuadro 1**) para cuantificar numéricamente la imputabilidad, que incluye la secuencia temporal entre la administración del fármaco sospechoso y la aparición de los síntomas, previo conocimiento de la reacción en la bibliografía médica; el efecto de retiro del fármaco, la recurrencia del episodio clínico con la readministración del fármaco y la coexistencia de posibles causas alternativas. Cada paciente se incluyó en una de las 5 categorías, de condicional a definitiva. La categoría definitiva correspondió a un diagnóstico inequívoco de alergia con base en la historia clínica.

No se realizó la PEC en pacientes con pruebas cutáneas positivas o si el nivel de causalidad en la puntuación de Karch-Lasagna era definitivo; en este caso, el paciente se consideró alérgico de acuerdo con la historia clínica.

Se registraron datos demográficos, antecedentes personales de atopia o reacciones previas con fármacos distintos al del estudio, síntomas expresados en la reacción inicial, sospecha clínica según el algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna modificado y síntomas expresados con la PEC.

Se llevó a cabo el análisis descriptivo de los datos y el estudio de reproducibilidad de los síntomas en la PEC mediante un análisis apareado de las variables con la prueba de McNemar.

RESULTADOS

Se incluyeron 89 pacientes: 60% mujeres y 40% hombres, con edad media de 43.2 años, y baja prevalencia de enfermedades alérgicas entre sus antecedentes personales (**Cuadro 2**).

En el servicio de Alergología se realizaron 1587 estudios totales con fármacos a lo largo de 2019. Los medicamentos más utilizados fueron: antiinflamatorios no esteroideos (38%) y antibióticos betalactámicos

Cuadro 1. Escala de causalidad de Karch-Lasagna modificada

Secuencia temporal	
Compatible	+2
Compatible, pero no coherente	+1
No hay información	0
Incompatible	-1
Reacción luego de suspender el fármaco	-2
Conocimiento previo	
RA bien conocida	+2
RA concida en referencias ocasionales	+1
Ra desconocida	0
Existe información en contra de la relación	-1
Efecto de la retirada del fármaco	
La RA disminuye	+2
La RA no disminuye	-2
No se retira el fármaco y la RA no disminuye	+1
No se retira el fármaco la no disminuye	-2
No hay información	0
RA mortal o irreversible	0
No se retira el fármaco, la RA disminuye por tolerancia	+1
No se retira el fármaco, la RA disminuye por tratamiento	+1
Reparación de la RA tras la exposición al fármaco	
Positiva: aparece la RA	+3
Negativa: no aparece la RA	-1
No hay reexposición o información suficiente	0
RA mortal o irreversible	0
RA previa similar con otra especialidad farmacéutica	+1
RA previa similar con otro fármaco	+1
Existencia de causas alternativas	
Explicación alternativa más verosímil	-3
Explicación alternativa verosímil	-1
No hay información para establecerla	0
Hay información suficiente para descartarla	+1
Categorías según resultado	
Improbable	0
Condicional	1-3
Posible	4-5
Probable	6+7
Definida	> 7

RA: reacción adversa.



Cuadro 2. Antecedentes médicos personales

Antecedentes	N = 89 ¹
Atopia	32 (36%)
Alergia a otros fármacos	9 (10.1%)
Alergia alimentaria	10 (11.2%)
Alergia a pólenes	19 (21.3%)
Alergia a epitelios de animales	6 (6.7%)
Alergia a ácaros	4 (4.5%)
Alergia a hongos	2 (2.2%)
Rinoconjuntivitis alérgica	16 (18%)
Rinoconjuntivitis no alérgica	2 (2.2%)
Asma alérgica	11 (12.3%)
Asma no alérgica	7 (7.9%)
Urticaria crónica o recurrente	32 (12.3%)
n ¹ / N (%)	

(29%). Dieciséis de los 89 pacientes tuvieron más de una prueba positiva, con un total de 105 pruebas positivas, es decir, el 6.7% de todos los estudios realizados. Los fármacos se habían administrado, principalmente, por vía oral y, con menor frecuencia por vía intravenosa.

De las 105 pruebas positivas, 30 fueron cutáneas y 75 de exposición controlada. El objetivo que condujo al estudio fue confirmatorio en el 71.4% de los casos, encontrar alternativas terapéuticas en el 7.6% y estudiar la posible reacción de intolerancia cruzada o hipersensibilidad a los AINE en el 20.6% de los casos.

La mayor parte de los resultados positivos se originaron por los AINE y betalactámicos (**Cuadro 3**).

Según la puntuación del algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna modificado, tomando en cuenta a los pacientes con pruebas cutáneas y pruebas de exposición controlada positivas, más de la mitad (54%) de los que manifestaron síntomas en la PEC mostraron causalidad probable (6-7 puntos), 34% causalidad posible (4-5 puntos) y 12 pacientes (11%) informaron historia clínica sin complicaciones, con causalidad condicional, pero obtuvieron pruebas positivas. Cinco de estos doce pacientes fueron diagnosticados por pruebas cutáneas (2 con metamizol y 3 con contrastes radiológicos) y 7 por pruebas de exposición controlada (3 con Amoxicilina-Ácido Clavulánico, 1 con Ibuprofeno y 3 con corticoides sistémicos).

Cuadro 3. Pruebas positivas con PC y PEC según fármaco

Fármaco	PC (N = 30)	PEC (N = 75)
AINE	9	51
Ácido acetilsalicílico	0	13
Metamizol	9	10
Arilpropiónicos	0	9
Paracetamol	0	9
Etoricoxib	0	4
Meloxicam	0	4
Nabumetona	0	1
Ácéticos	0	1
Antibióticos betalactámicos	7	11
Antibióticos no betalactámicos	4	3
Contrastes radiológicos	3	7
Otros fármacos	7	3

PEC: Prueba de exposición controlada; PC: pruebas cutáneas; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

En cuanto a los síntomas referidos en la historia clínica, en los pacientes con PEC positivas el 68% fueron reacciones cutáneas inmediatas (urticaria, angioedema o exantema inmediato), seguidas de anafilaxia grado II (13.3%), síntomas cutáneos tardíos (13.3%) y, rara vez, síntomas subjetivos: mareo, náuseas o malestar general (4%) y síntomas respiratorios (1,3%).

Los fármacos que más frecuentemente mostraron resultados positivos en la PEC fueron los AINE's (57.1%) y los antibióticos betalactámicos (30%), seguidos de los medios de contraste radiológico (16.7%), otros antibióticos (11.7%) y otros fármacos (16.7%). Las pruebas de exposición controlada se administraron predominantemente por vía oral, y solo en 9 pacientes se aplicó la vía intravenosa.

Los síntomas desencadenados en la prueba de exposición controlada fueron: cutáneos inmediatos (84%) y anafilaxia (9,3%), con un total de 7 casos, y de éstos 5 correspondieron a anafilaxia grado 2 desencadenada por ácido acetilsalicílico (AAS), penicilina, ioversol, metamizol y betametasona, y 2 casos con grado 3, que requirieron aplicación de epinefrina, ambos provocados por paracetamol. Respecto de otros síntomas clínicos, un 2.6% manifestó síntomas cutáneos tardíos y 4% respiratorios.

Casi el 90% de los pacientes recibieron antihistamínicos y aproximadamente la mitad corticoides sistémicos para el tratamiento de las reacciones. Los dos

pacientes antes mencionados requirieron epinefrina y otro paciente requirió, además, broncodilatadores inhalados.

Al comparar la historia clínica de la reacción inicial y la expuesta en la prueba de exposición controlada mediante el análisis de datos apareados con la prueba de McNemar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = .301$) en cuanto al tipo y gravedad de los síntomas; es decir, la reacción inicial no difirió significativamente de la reproducida en la PEC, tanto para la reacción inmediata como para la retardada.

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que los fármacos más frecuentemente asociados con reacciones de hipersensibilidad fueron los AINE, seguidos de los antibióticos betalactámicos y los medios de contraste, lo que se correlaciona con lo notificado en otros países europeos³⁹ y en todo el mundo;¹¹ no obstante, algunos describen frecuencias distintas; por ejemplo, en Japón la primera causa de anafilaxia notificada son los medios de contraste radiológicos⁴⁰ y en China los antibióticos, seguidos de los medicamentos tradicionales, medios de contraste y agentes antineoplásicos.⁴¹

El estudio en pacientes con respuesta positiva a fármacos en las pruebas de alergia, realizados luego de una posible reacción de hipersensibilidad previa, confirma que los síntomas y la gravedad expuestos en la PEC no difieren significativamente de los informados en la historia clínica.

De este modo, encontramos que en la mayoría de los pacientes repetían las mismas manifestaciones clínicas durante las pruebas de exposición controlada (urticaria, angioedema, anafilaxia...) y en la misma gravedad que se habían expresado en la reacción sospechosa que justificaba el estudio alergológico, demostrado en el análisis de datos apareados.

Sin embargo, un bajo porcentaje de pacientes (11%) tuvo estudio positivo, aunque la historia clínica sugería una baja probabilidad de reacción de hipersensibilidad, según la puntuación de causalidad utilizada (escala de Karch-Lasagna). Esto puede deberse a problemas para obtener una buena historia clínica, debido a

la falta de registros, olvidos o mala descripción de los síntomas por parte del paciente.

La mayor parte de las pruebas positivas fueron por respuesta a los AINE's, seguida de los betalactámicos, puesto que fueron también los fármacos más utilizados. En cuanto a las peculiaridades de hipersensibilidad cruzada por los AINE, cuyo diagnóstico requiere probar varios medicamentos de este tipo, tanto para el diagnóstico como para demostrar la tolerancia a los AINE's alternativos,⁴² se demostró que estos fármacos fueron los más probados (38%) y los que ofrecen más resultados positivos (57%), como lo describe Silva Espinosa.⁴³

Las reacciones desencadenadas por las pruebas de exposición controlada no fueron graves. Descontando los estudios positivos con diagnóstico por pruebas cutáneas, se realizaron un total de 1557 pruebas de exposición controlada, por lo que las reacciones graves supusieron el 0.44%. El estudio de Fransson, que incluyó 1913 PEC con el fármaco sospechoso, reportó solo 1 caso (0.05%) que manifestó hipotensión y síntomas respiratorios severos, y requirió la aplicación de adrenalina.⁴⁴

Se ha sugerido que la gravedad de la reacción positiva durante la PEC puede estar influenciada por el tipo de fármaco utilizado para el estudio.^{45,46} En el caso de los antibióticos betalactámicos, las reacciones suelen ser más leves,^{47,48} quizá porque las pruebas cutáneas previas a la PEC pueden aumentar la seguridad.⁴⁹ En nuestro estudio, las pruebas cutáneas permitieron diagnosticar una alta proporción de pacientes alérgicos a betalactámicos y metamizol, sin necesidad de realizar la PEC, lo que confirma la utilidad de las pruebas cutáneas con estos fármacos.^{50,51} Sin embargo, tres de los casos de anafilaxia registrados en el estudio fueron desencadenados por antibióticos betalactámicos. Como se ha descrito en algunos estudios, 16 (17.9%) pacientes de este estudio manifestaron reacciones con más de un fármaco en las pruebas cutáneas y la PEC, y el 10.1% refirió antecedente de alergia a otros fármacos.⁵²

Los síntomas desencadenados en la PEC fueron predominantemente afectaciones cutáneas inmediatas; la anafilaxia se produjo en un porcentaje menor que en la reacción inicial, lo que puede deberse a la interrup-

ción de la prueba cuando aparecen los primeros síntomas (y, por tanto, al no haber administrado una dosis completa como la que causó la reacción), así como al tratamiento temprano de la reacción, luego de llevarse a cabo en algún servicio médico, impidiendo la evolución a una reacción más grave.

Nuestros pacientes eran más atópicos (36%) que la población general (20%),⁵³ quizá porque se trataba de una muestra más seleccionada, procedente de un servicio de alergia.

Las limitaciones del estudio son su diseño retrospectivo, llevado a cabo en un solo hospital, restringiendo la extrapolación de los datos a la población general, y la falta de PEC en pacientes con antecedente de reacciones muy graves o con pruebas cutáneas positivas, lo que impidió evaluar la reproducibilidad de las reacciones en estos casos.

CONCLUSIONES

La escala de Karch-Lasagna es un método útil para predecir la respuesta de las pruebas de provocación con medicamentos. Los síntomas descritos en la historia clínica y los reproducidos en la prueba de exposición controlada no difieren significativamente, además del tiempo de latencia o gravedad, lo que puede orientar a la toma de decisiones en la conveniencia de realizar la PEC, según los criterios de seguridad.

La mayoría de los pacientes con resultado positivo posiblemente fueron reactivos, según la historia clínica, aunque en un porcentaje no despreciable la sospecha diagnóstica fue baja y hubo 7 reacciones graves entre todos los pacientes estudiados, lo que apoya la necesidad de realizar estas pruebas por personal adiestrado y con los requisitos adecuados para atender una posible reacción grave.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración al personal del servicio de Alergología del Hospital General de Ciudad Real.

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

Financiamiento

Este artículo no recibió apoyo financiero.

Responsabilidades éticas

Los procedimientos fueron realizados en apego a las normas éticas, Reglamento de la Ley general de salud en materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki.

REFERENCIAS

1. Patel NS, Patel TK, Patel PB, Naik VN, et al. Hospitalizations due to preventable adverse reactions-a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73 (4): 385-398. doi: 10.1007/s00228-016-2170-6
2. Ribeiro MR, Motta AA, Marcondes-Fonseca LA, Kalil-Filho J, et al. Increase of 10% in the Rate of Adverse Drug Reactions for Each Drug Administered in Hospitalized Patients. *Clin Sao Paulo Braz.* 2018; 73: e185. doi: 10.6061/clinics/2018/e185
3. Nivya K, Sri Sai Kiran V, Ragoo N, Jayaprakash B, et al. Systemic review on drug related hospital admissions – A pubmed based search. *Saudi Pharm J.* 2015; 23 (1): 1-8. doi: 10.1016/j.jsps.2013.05.006
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014; 69 (4): 420-437. doi: 10.1111/all.12350
5. Seo B, Yang MS, Park SY, et al. Incidence and Economic Burden of Adverse Drug Reactions in Hospitalization: A Prospective Study in Korea. *J Korean Med Sci.* 2023; 38 (8): e56. doi: 10.3346/jkms.2023.38.e56
6. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73 (6): 759-770. doi: 10.1007/s00228-017-2225-3
7. Köhl J, Bergh B, Laudes M, Szymczak S, et al. Cofactors of drug hypersensitivity-A monocenter retrospective analysis. *Front Allergy.* 2022; 3: 1097977. doi: 10.3389/falgy.2022.1097977
8. Abrams EM, Khan DA. Diagnosing and managing drug allergy. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2018; 190 (17): E532-E538. doi: 10.1503/cmaj.171315
9. Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, et al. Mechanisms of hypersensitivity reactions induced by drugs. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2019; 90 (3-S): 44-51. doi: 10.23750/abm.v90i3-S.8160
10. Al-Ahmad M, Edin J, Musa F, Rodriguez-Bouza T. Drug Allergy Profile From a National Drug Allergy Registry. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 555666. doi: 10.3389/fphar.2020.555666



11. Yu RJ, Krantz MS, Phillips EJ, Stone CA. Emerging Causes of Drug-Induced Anaphylaxis: A Review of Anaphylaxis-Associated Reports in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9 (2): 819-829. e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.021
12. Graudins LV, Trubiano JA, Zubrinich CM, Elliott AS, et al. Medication-related anaphylaxis treated in hospital: Agents implicated, patient outcomes, and management lessons. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018; 27 (9): 1029-1033. doi: 10.1002/pds.4587
13. Martínez-Fernández P, Vallejo-de-Torres G, Sánchez-de-León-Robles MS, et al. Medical and pathologic characteristics of fatal anaphylaxis: a Spanish nationwide 17-year series. *Forensic Sci Med Pathol*. 2019; 15 (3): 369-381. doi: 10.1007/s12024-019-00134-1
14. Tejedor-Alonso MA, Martínez-Fernández P, Vallejo-de-Torres G, Navarro-Escayola E, et al. Clinical and demographic characteristics of fatal anaphylaxis in Spain (1998-2011): A comparison between a series from the hospital system and a national forensic series. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2019; 49 (1): 82-91. doi: 10.1111/cea.13272
15. Macy E, Trautmann A, Chiriack AM, Demoly P, et al. Advances in the Understanding of Drug Hypersensitivity: 2012 Through 2022. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; 11 (1): 80-91. doi: 10.1016/j.jaip.2022.10.025
16. Jeffres MN, Narayanan PP, Shuster JE, Schramm GE. Consequences of avoiding β -lactams in patients with β -lactam allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137 (4): 1148-1153. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.026
17. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, et al. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017; 72 (9): 1288-1296. doi: 10.1111/all.13168
18. Labella M, de Santa María RS, Bogas G, et al. Drug-induced Anaphylaxis. *Curr Pharm Des*. 2023; 29 (3): 196-208. doi: 10.2174/1381612829666221024154951
19. Kyonen M, Folate I, Lagos X, Vargas S. [Comparison of two methods to assess causality of adverse drug reactions]. *Rev Med Chil*. 2015; 143 (7): 880-886. doi: 10.4067/S0034-98872015000700009
20. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 150 (6): 1333-1393. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.028
21. Banerji A, Solensky R, Phillips EJ, Khan DA. Drug Allergy Practice Parameter Updates to Incorporate Into Your Clinical Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; 11 (2): 356-368.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2022.12.002
22. Woodruff CM, Botto N. The Role of Patch Testing in Evaluating Delayed Hypersensitivity Reactions to Medications. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022; 62 (3): 548-561. doi:10.1007/s12016-022-08924-2
23. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013; 68 (6): 702-712. doi: 10.1111/all.12142
24. Brockow K. Detection of drug-specific immunoglobulin E (IgE) and acute mediator release for the diagnosis of immediate drug hypersensitivity reactions. *J Immunol Methods*. 2021; 496: 113101. doi: 10.1016/j.jim.2021.113101
25. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2023; 34 (Suppl 28): e13854. doi: 10.1111/pai.13854
26. Campos L, Galvão VR, Kalil J, Castells M, et al. BAT in the Diagnosis of Drug Allergy: a Novel Tool in Clinical Daily Practice? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019; 19 (4): 20. doi: 10.1007/s11882-019-0852-8
27. Sachs B, Fatangare A, Sickmann A, Glässner A. Lymphocyte transformation test: History and current approaches. *J Immunol Methods*. 2021; 493: 113036. doi: 10.1016/j.jim.2021.113036
28. Castells M. Drug allergy biomarkers: Are we there yet? *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2023; 130 (2): 145-146. doi: 10.1016/j.anai.2022.10.017
29. Heremans K, Toscano A, Elst J, et al. Basophil Activation Test Shows Poor Sensitivity in Immediate Amoxicillin Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11 (2): 500-505. doi: 10.1016/j.jaip.2022.10.050
30. Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2019; 30 (3): 269-276. doi: 10.1111/pai.13034
31. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy*. 2020; 75 (6): 1300-1315. doi: 10.1111/all.14122
32. Torres MJ, Romano A, Celik G, et al. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7: 7. doi: 10.1186/s13601-017-0144-0
33. Audicana MT, Ortega N, Lobera T, et al. Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC) Vision of Drug Provocation Tests. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021; 31 (5): 385-403. doi: 10.18176/jiaci.0681
34. Soyer O, Sahiner UM, Sekerel BE. Pro and Contra: Provocation Tests in Drug Hypersensitivity. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (7): E1437. doi: 10.3390/ijms18071437



35. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J.* 2023; 16 (3): 100673. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100673
36. Joerg L, Hasler S, Gschwend A, et al. 75% negative skin test results in patients with suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Influencing factors and interpretation of test results. *World Allergy Organ J.* 2021; 14 (11): 100602. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100602
37. Kitsos N, Cassimos D, Trypsianis G, et al. Drug allergy evaluation in children with suspected mild antibiotic allergy. *Front Allergy.* 2022; 3: 1050048. doi: 10.3389/falgy.2022.1050048
38. Goh SH, Chong KW, Chiang WC, Goh A, Loh W. Outcome of drug provocation testing in children with suspected beta-lactam hypersensitivity. *Asia Pac Allergy.* 2021; 11 (1): e3. doi: 10.5415/apallergy.2021.11.e3
39. Costa MJ, Herdeiro MT, Polónia JJ, et al. Type B adverse drug reactions reported by an immunoallergology department. *Pharm Pract.* 2018; 16 (1): 1070. doi: 10.18549/Pharm-Pract.2018.01.1070
40. Sugizaki C, Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. Analysis of drug-induced anaphylaxis cases using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database - secondary publication. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.* 2023; S1323-8930 (23) 00037-0. doi: 10.1016/j.alit.2023.03.006
41. Zhao Y, Sun S, Li X, et al. Drug-induced anaphylaxis in China: a 10 year retrospective analysis of the Beijing Pharmacovigilance Database. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40 (5): 1349-1358. doi: 10.1007/s11096-017-0535-2
42. Minaldi E, Cahill K. Recent Updates in Understanding NSAID Hypersensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023; 23 (3): 181-188. doi: 10.1007/s11882-023-01064-3
43. Silva Espinosa D, Rojas Mejía D, Ramírez Zuluaga L, Olaya Hernández M, et al. Descriptive analysis of a simplified approach to low-risk drug hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126 (2). doi: 10.1016/j.anai.2020.08.396
44. Fransson S, Mosbech H, Kappel M, et al. The Importance of Prolonged Provocation in Drug Allergy - Results From a Danish Allergy Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5 (5): 1394-1401. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.024
45. Jörg L, Yerly D, Helbling A, Pichler W. The role of drug, dose, and the tolerance/intolerance of new drugs in multiple drug hypersensitivity syndrome. *Allergy.* 2020; 75 (5): 1178-1187. doi: 10.1111/all.14146
46. Specjalski K, Kita-Milczarska K, Chełmińska M, Jassem E. Typing safe antibiotics in amoxicillin hypersensitive patients--development of a stepwise protocol. *Pneumonol Alergol Pol.* 2016; 84 (1): 16-21. doi: 10.5603/PiAP.2016.0001
47. Horodnycha O, Zimenkovsky A. Antibiotic allergy as a cause of hospitalization in adults: a hospital-based study in Ukraine. *Pharm Pract.* 2021; 19 (1): 2055. doi: 10.18549/Pharm-Pract.2021.1.2055
48. Cardoso-Fernandes A, Blumenthal KG, Chiriac AM, et al. Frequency of severe reactions following penicillin drug provocation tests: A Bayesian meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2021; 11 (4): e12008. doi: 10.1002/clt2.12008
49. Chiriac AM, Rerkpattanapipat T, Bousquet PJ, Molinari N, Demoly P. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. *Allergy.* 2017; 72 (4): 552-561. doi: 10.1111/all.13037
50. Moreno E, Laffond E, Muñoz-Bellido F, et al. Performance in real life of the European Network on Drug Allergy algorithm in immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* 2016; 71 (12): 1787-1790. doi: 10.1111/all.13032
51. Couto M, Gaspar A, Piedade S, et al. IgE-mediated metamizol allergy and the usefulness of the cellular allergen stimulation test. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012; 44 (3): 113-116.
52. Landry Q, Zhang S, Ferrando L, Bourrain JL, Demoly P, Chiriac AM. Multiple Drug Hypersensitivity Syndrome in a Large Database. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (1): 258-266.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.009
53. Pawankar R. It's time for an evolution. *Asia Pac Allergy.* 2021; 11 (1): e11. doi: 10.5415/apallergy.2021.11.e11

Hereditary angioedema: Patient journey approach in Mexico.

Angioedema hereditario: seguimiento de pacientes en México

María Eugenia Vargas-Camaño,¹ Yareli Odemarís Buendía-López,² Homero Garcés-Flores,³ Silvia Guzmán-Vázquez⁴

¹ Maestría en Historia, Especialidad en Medicina Interna, Especialidad de Alergia e Inmunología, ND Care, Ciudad de México.

² Maestría en Biología, HS Estudios Farmacoeconómicos, Ciudad de México.

³ Licenciatura en Investigación Biomédica Básica, HS Estudios Farmacoeconómicos, Ciudad de México.

⁴ Maestría en Ciencias Médicas, Especialidad en Reumatología, Agencia Mexicana de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AMETESA), Ciudad de México.

Received: 02-05-2023

Accepted: 22-06-2023

Published: 21-08-2023

Correspondence

Yareli Odemarís Buendía López
 odemarís.buendía@hsestudiosfarmacoeconomicos.com.mx

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1250

ORCID

María Eugenia Vargas Camaño

0000-0002-6620-6322

Yareli Odemarís Buendía López

0000-0001-6225-8793

Homero Garcés Flores

0009-0001-6115-0235

Silvia Guzmán Vázquez

0000-0003-0476-4289

Abstract

Objective: To understand the patient's journey with HAE from symptom initiation to diagnosis, treatment allocation, follow-up, and the impact of the disease on their quality of life in Mexico.

Methods: A survey was administered to the patients with HAE. Participants completed a questionnaire covering five domains: patient journey; effects on productivity, school performance and daily activities; quality of life; anxiety and depression. Responses were analyzed using descriptive statistics.

Results: A total of 17 surveys were analyzed (15 women and 2 men, age range: 23-67 years). Type I HAE was most common (71%), normal C1 inhibitor HAE was 12% and 18% did not know their HAE type. The average disease evolution was 13.7 years and the time from symptom initiation to diagnosis was 20 years. 59% of patients knew of one or two treatments available, 12% knew 3 treatments and 18% were aware of 4 or more, 12% were not aware of any treatments. 53% had a job, 18% referred a severely anxious state, 41% were depressed and all patients referred some social impact due to HAE.

Conclusions: There is a need to reinforce the knowledge of general practitioners on HAE to promote an earlier diagnosis and awareness of rare diseases and their impact on quality of life among the general population and promote the removal of barriers to treatment.

Key words: Hereditary angioedema; Quality of life; Anxiety; Depression; Mexico.

Resumen

Objetivo: Conocer el seguimiento pacientes mexicanos con angioedema hereditario, desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, prescripción del tratamiento y seguimiento, y repercusión en la calidad de vida.

Métodos: Estudio transversal, llevado a cabo a partir de la aplicación de una encuesta a pacientes con angioedema hereditario, que abarcó cinco ámbitos: seguimiento del paciente; afectación en la productividad, el rendimiento escolar y las actividades cotidianas; calidad de vida; ansiedad y depresión. Las respuestas se analizaron mediante estadística descriptiva.

Resultados: Se analizaron 17 encuestas (15 mujeres y 2 hombres, rango de edad: 23-67 años). El angioedema hereditario tipo I fue el más frecuente (71%), el angioedema hereditario clásico con inhibidor de C1 fue del 12%; y el 18% no conocía su tipo de angioedema hereditario. La evolución media de la enfermedad fue del 13.7 años y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 20 años. El 59% de los pacientes conocía uno o dos tratamientos disponibles y el 12% no conocía ninguno. El 53% tenía trabajo, el 18% refería un estado de ansiedad grave, el 41% tenía depresión y todos referían algún efecto social debido al angioedema hereditario.

Conclusiones: Es necesario reforzar los conocimientos de los médicos acerca del angioedema hereditario para establecer el diagnóstico temprano, el conocimiento de las enfermedades raras, su repercusión en la calidad de vida entre la población y eliminar los factores que entorpecen el tratamiento.

Palabras clave: Angioedema hereditario; calidad de vida; ansiedad; depresión; México.

INTRODUCTION

Hereditary angioedema (HAE) is a genetic disease characterized by the presence of transitory and recurrent submucous and/or subcutaneous edema that results in abdominal pain and/or swelling.¹ It is classified as a rare disease due to its low incidence (approximately 1-9 cases in every 100,000 individuals) with a great impact on quality of life and life-threatening in some cases.²

There are three types of HAE; Type I (85 % of cases) is caused by a deficit in C1 inhibitor.^{3,4} This C1 esterase inhibitor controls C1 protein from the complement system C1-C9 family members. Low levels of a C1 inhibitor and C4 suggest HAE due to C1 deficit.⁵ Type II HAE (15 % of cases) is due to a functional deficit of C1 inhibitor with normal or elevated levels of the protein.^{3,4}

Type I and II HAE are life-threatening conditions with autosomal dominant inheritance pattern characterized by mutations in *SERPINC 1* gene, where 20-25% are *de novo* mutations with negative family history. Bradykinin-mediated angioedema is the main cause of HAE with C1 inhibitor deficiency.^{3,4} Instead, acquired angioedema develops mainly due to an underlying disease characterized by increased consumption of C1 inhibitors and/or development of autoantibodies against C1 inhibitor protein.^{5,6}

Type III HAE resembles types I and II, but with normal C1-Inhibitor determination and estimated prevalence of 1 in 40 000 individuals.⁷⁻⁹ Six mutations have been identified: four with an autosomal dominant pattern (coagulation factor XII gene, *ANGPT1*, *KNG1* and *MYOF-217s*) and two with nonsense mutations (kringle 3 and *HS3ST6*). Type III HAE patients lacking mutations are classified as unknown (UNK-HAE).¹⁰⁻¹³

Mexico lacks epidemiologic data on HAE, generating uncertainty about presentation characteristics of the disease. Several reports indicate HAE underdiagnosis due to general practitioners' unfamiliarity with disease's symptoms, confusing it with other diseases. Consequently, a correct diagnosis can be delayed for years.^{14,15}

Because HAE is a rare disease, information gathering on patient journey and effects on quality of life can be complicated. The aim of this study was to perform a survey on HAE patients to understand their journey re-

garding symptom initiation, route to diagnosis, treatment allocation and follow-up as well as to evaluate burden of disease from a patient's perspective.

METHODS

A cross-sectional survey was administered to Mexican HAE patients between June 15th and September 20th, 2022. It contained 127 questions divided in five sections: Section 1 covers patient's journey from the moment symptoms started to the moment of diagnosis, treatment allocation, disease evolution, follow-up by health professionals and accompaniment by caregivers. It was built by the authors, based on institutional clinical practice guidelines.¹⁶⁻²⁰ Section 2 details disease impact on daily life activities such as work productivity, daily activities and academic performance.²¹ Section 3 evaluates quality of life deterioration through the questionnaire AE-QoL, based on four domains: mobility, fatigue/mood, fear/shame and nutrition.²² Section 4 evaluates the presence and severity of depressive symptoms using the Hamilton depression scale (HADS).²³ Section 5 evaluates presence and severity of anxiety symptoms using the Hamilton anxiety scale.²⁴

Patients were recruited through patient organization named "AHSI Luchemos Por La Vida" or through private practice. The main researcher explained purpose and procedures of the study. Patients included clinically stable adults diagnosed with HAE who agreed to participate by 1) signing an informed consent form and 2) could fill out the survey by themselves or aided by a trusted caregiver. The study was authorized by Research Committee (CI-000002), Research Ethics Committee (CEI-000002) and registered under CONBIOETICA.

Descriptive analysis for qualitative variables consisted of frequency and percentages, while quantitative variables are presented with mean (SD) and median (IQR) depending on data dispersion. All statistical analyses were performed in Excel 2016.

RESULTS

Patient Characteristics

17 patients who responded completely or partially were included for analysis. Demographic characteristics are shown in **Table 1**. Two patients were male

Table 1. Demographic and clinical characteristics

	Age (Average, SD)	49.3	14.5
Gender	Female	15	88.2%
	Male	2	11.8%
Marital status	Married	13	76.5%
	Single parent	1	5.9%
	Divorced / separated	1	5.9%
Public Health Institution	Single	2	11.8%
	Health Ministry	2	11.8%
	IMSS	7	41.2%
	ISSSTE	8	47.1%

(11.8%) and 88.2% were female (n = 15), with ages ranging from 23 to 67 years. 8 patients (47%) were treated at ISSSTE, 7 at IMSS (41.2%) and 11.8% attended their local Health Ministry clinics. 12 patients (70.6%) had at least one relative diagnosed with HAE, 76.5% were married (n = 13) and 14 had children, 6 of whom had at least one child diagnosed with HAE.

Patient journey

The most common clinical presentation of HAE was Type I, with 70.6% of cases (n = 12), followed by normal C1 inhibitor HAE in 11.8% (n = 2). 17.6% of patients (n = 3) were not aware of the type of HAE diagnosed.

Mean age at diagnosis was 36 (median= 33) years (Figure 1), while average time between symptom onset and diagnosis was 20 (median = 22) years.

Average age at start of symptoms was 16 (median = 10) years. By age 10, 53% of patients (n = 8) had experienced some type of symptom, with the earliest presentation beginning at 2 years old. 26.7% had their first symptoms between ages 11-20 and 20% after turning 20, with maximum starting age at 53 years, and 13.3% of patients did not refer age of symptoms onset.

Waiting time for specialist evaluation in public sector ranged from 10 days to 32 years, and zero for private sector. Specialists tend to request laboratory tests upon first visit, including complement levels, urine analysis and blood levels of C1 inhibitor and C4.

Time elapsed between symptoms onset and first consultation ranged from zero days to 10 years, with 41.2% of patients (n = 7) claiming they received care at first level of care on the day symptoms started. On average, they visited nine different physicians before reaching definitive HAE diagnosis, with 88.2% of patients referring they received three different diagnoses before HAE, and twelve (80%) received an allergy related diagnosis. Patients with incorrect diagnosis received treatment for at least one month, and up to 30 years (Figure 2). These patients had at least one episode a year and up to 260 episodes before receiving a HAE diagnosis, with an average of 5 episodes a month. In 94.1% of cases, they referred several affected areas, the most frequent being the face 71% (n = 12), abdomen 71% (n = 12), hands 76% (n = 13), arms

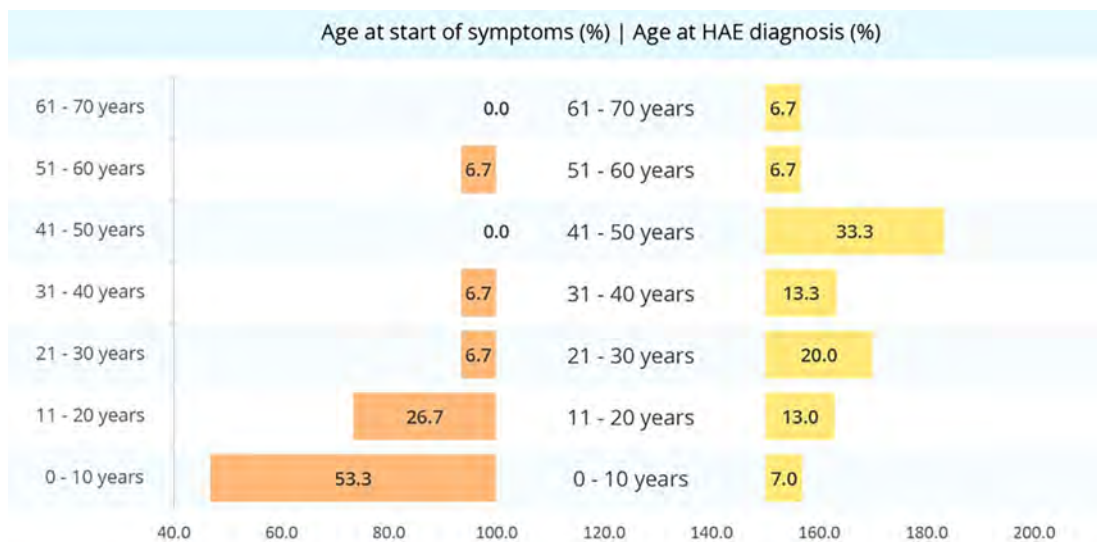


Figure 1. Age at start of symptoms and diagnosis.



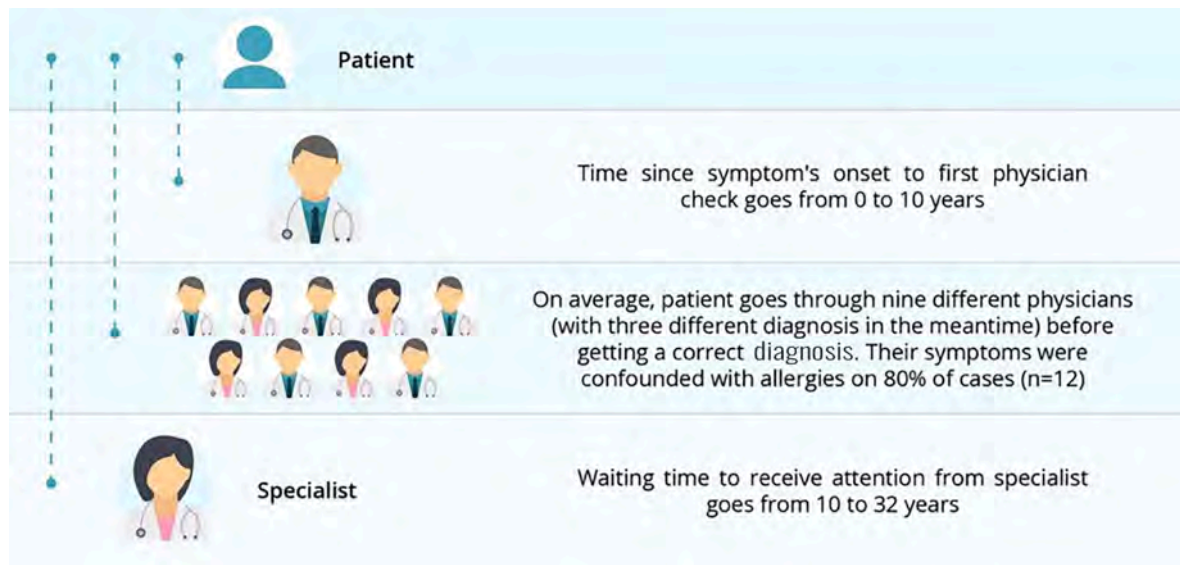


Figura 2. Patient journey.

53% (n = 9), feet 53% (n = 9), larynx 47% (n = 8), legs 41% (n = 7), and genitalia 41% (n = 7). One patient referred a single area (abdomen), and other referred a full body episode (except the ears).

Regarding HAE treatments, 58.8% of patients (n = 10) could identify up to 2 treatments, 17.6% (n = 3) could name 3 to 6 and 11.8% (n = 2) were not aware of any. A total of 64.7% patients (n = 11) had access to treatment.

Initial treatments included danazol, nadroparin, fresh frozen plasma, enoxaparin, montelukast, chloropyramine, loratadine, celecoxib, fexofenadine, dexamethasone, and hydrocortisone. Two patients mentioned no initial treatment. Currently, patients are treated with enoxaparin, icatibant, nadroparin, loratadine, danazol, fexofenadine, fresh frozen plasma and five patients mentioned no current management. Only 64.7% (n = 11) considered their treatment effective.

Four patients out of 17 who answered the question “Did you receive prophylactic treatment?”, mentioned receiving long term preventive treatment as efficient, as they ease swelling and stop or prevent crisis. On average, patients changed treatment in three occasions. Causes cited for treatment abandonment included treatment unavailability from provider, problems administering treatment, treatment discontinuation, complicated bureaucratic procedures, and side effects.

Five patients required psychological support (29.5%), two (11.8%) required occupational therapy and four (23.5%) received other treatments such as analgesics, sedatives, alternative medicine, and psychiatric evaluations. 52.9% of patients (n= 9) required frozen fresh plasma, 17.6 % (n= 3) received adrenaline and 3 patients required ophthalmologic evaluation. Respiratory support, endoscopy and surgery was required by 2 patients (11.8%) and one patient required tracheostomy. 88.2% of patients referred recurrent episodes of angioedema, caused by physical strain, footwear changes, heat, stress, lack of sleep or no identifiable cause.

All patients referred some impact of HAE on their social life by avoiding activities they would normally enjoy depression due to social distancing, fear, anger, anxiety, and a decreased quality of life that prevents them from leading a “normal” life, problems making short- or long-term plans and trips, as well as a strong impact at the knowledge of the hereditary factor of their disease, including problems with their significant others.

Patients refer conflict with the nature and diagnosis process of their disease, questioning the lack of diagnosis that caused deaths within the family and contemplating their own mortality.

The evolution time since HAE diagnosis was 13.7 years (SD 6.9), with 35.3% of patients referring the need of a

caregiver. Care was provided by relatives without economic remuneration. The evolution time since start of symptoms was 32.3 years (SD 15.1) with a median of 30 years.

Work, academic performance and daily life activities affectation.

Seven patients (41.2%) were unemployed (retired, homemakers and students). 52.9% of patients had a gainful employment ($n=9$) with an average of 33.3 work hours a week and referring an average loss of 9.7 work hours due to HAE. Two patients were students and had classes 17 and 42 hours a week, one of them referred missing 32 hours a week to large detriment of his academic performance, the other student referred no missing time or negative effect. 64.7% of patients mentioned some negative effects on their daily life activities, 17.6% referred no effects and three patients did not answer.

Quality of life

Twelve patients (70.5%) referred at least some kind of negative effect on their physical activity, 11 (64.8%) had some effect on spare time and social relationships were negatively impacted in 12 patients (70.5%), see **Figure 3**. Eating habits and nutrition were affected in some degree in 53% of cases ($n=9$), whereas 14 patients (82.3%) reported some level of fatigue.

Nearly 60% of patients ($n=10$) mentioned swelling as a very frequent burden, 70.6% cited fear of swelling and 58.8% ($n=10$) feel shame to go out in public due to swelling to different degrees. Furthermore, almost two thirds of patients mentioned some degree of fear to treatment side effects.

Anxiety

Very severe anxiety and tension were present in 17.6% each, and more than half of the participants (52.9%, $n=9$) had some level of fear related to their condition. The 82.3% referred some level of insomnia and 94.1% had some level of concentration difficulty; 88.2% presented some level of sensory symptoms (ear buzzing, blurry vision, chills, tingling, etc.). Cardiovascular and gastrointestinal symptoms were present on 58.8% and 76.5% of patients, respectively. See figure 3 for detailed severity of symptoms distribution.

Depression

Seven patients indicated some expression of depression (41.2%). One patient disclosed two suicide attempts before HAE diagnosis, and another expressed suicidal ideation due to the disease mentioning “life is not worth living with HAE”. 35% of patients had some communication issues, ten patients presented some level of somatic anxiety (59%), 29.4% had some level of appetite loss and a similar percentage had some degree of active symptoms. 41.2% of patients were aware of their condition, although they do attribute it to their own habits, workload, virus infections or others.

DISCUSSION

This is the first study providing insights into the patient journey of Mexican patients with HAE regarding risk factors, quality of life affectation, time taken to care, correct diagnosis, and treatment. It would help to create awareness in governmental and health sector, supporting decision making when designing and prioritizing interventions tailored for optimization in control and management of the disease by adopting patient-centered strategies, according to Devi and collaborators.²⁵

The autosomal dominant hereditary pattern of the disease was evident in this work, where 70.6% of patients had family members diagnosed with HAE and 35% had children diagnosed as well. Our results show that age of presentation had a wide range, starting at 2 years old and up to 53, consistent with other reports.^{19,20} This work confirms Mendez and Quiroga’s finding that diagnosis is commonly performed late (second and third decade of life), especially in cases without family history and even when symptoms start in childhood or adolescence.²⁶

We found a delay in diagnosis up to 42 years, with shorter timespans in patients who had family history of HAE and those who seek out a specialist for diagnosis. However, when there’s no family history or first contact is established through a general practitioner and/or first contact clinic environments, the diagnosis takes longer and symptoms tend to be adjudicated to other more common conditions, mainly allergies.²⁰

Our findings coincide with previous reports that HAE has a significant negative impact on patient’s quality of life due to the recurrent and unpredictable nature



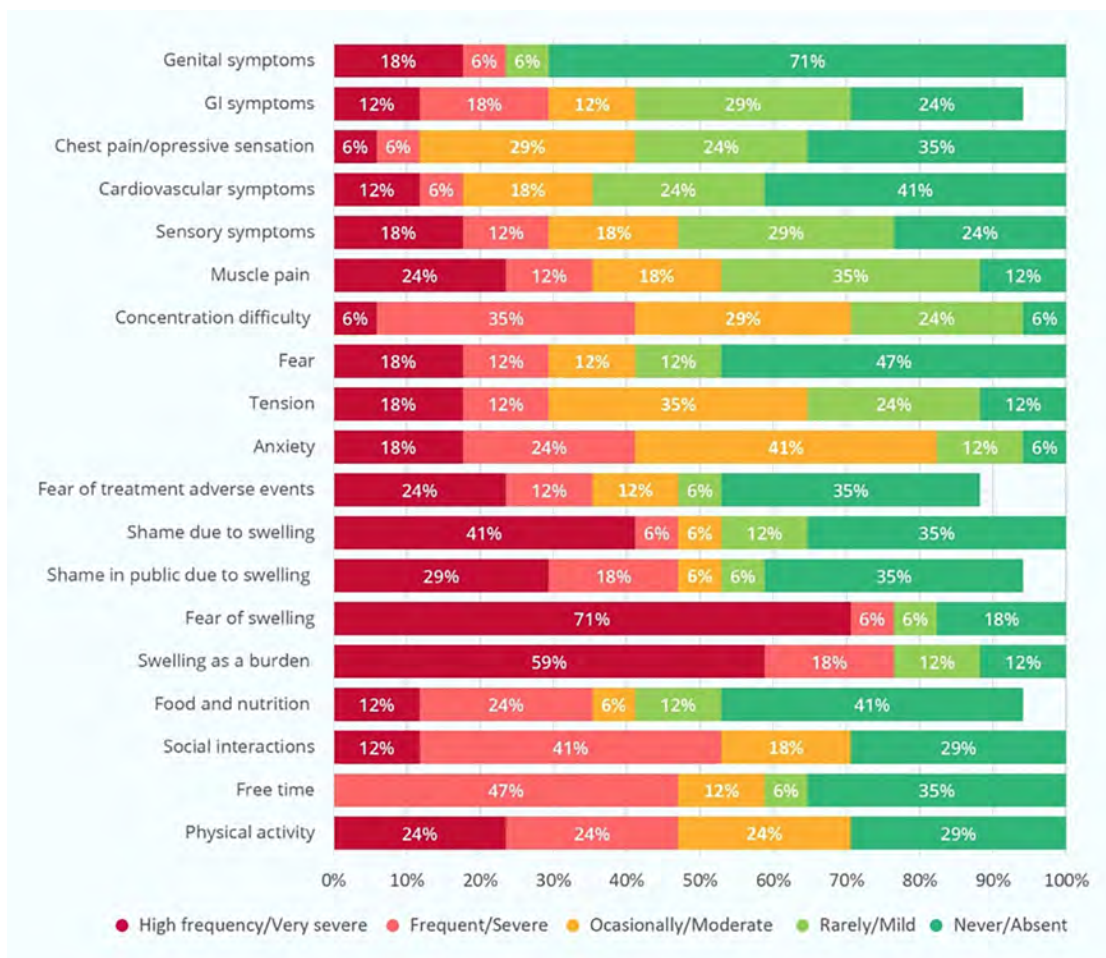


Figura 3. Quality of life and anxiety related items and responses.

of the episodes that result in limitations of their social lives, travels, and physical activity, with more severe episodes requiring urgent intervention, visits to the emergency room or hospitalization.²² In patients where affected areas included throat, larynx and trachea, the episodes can be life-threatening without proper treatment.²⁷ One patient mentioned some of them can die before receiving an accurate diagnosis, for a disease that even if there is no cure, adequate treatment and follow-up can improve quality of life and increase life expectancy.¹

However, despite medical advances for HAE during the last decade, patients still face significant burden related to disease and its treatment.²⁸ Our research showed that nearly 60 % of patients were aware of a couple of available treatments while only 11 of the 17 participants had access to treatment.

A consensus for HAE in Argentina emitted a recommendation evaluating the need for long-term prophylaxis against episodes in all patients, considering aspects related to episodes, treatment access and the impact of episodes on patient's quality of life.²⁹ However, our findings show that only four patients were under long-term prophylactic treatment.

One limitation of our study is the lack of validation for the instrument section on patient's journey. Therefore, results may be biased due to recall bias and question comprehension by the participants. Nevertheless, is the first of its kind and provides valuable information on patient journey for Mexicans with HAE.

Patients living with chronic rare diseases like HAE have higher psychological, social, economic, and cultural vulnerability;¹ therefore, anxiety and depression are

common amongst them.³⁰ Our study found concurrent evidence of anxiety and depression (41.2% each).

CONCLUSIONS

Hereditary Angioedema is a rare disease with huge social impact on patients, as it limits daily living activities including work, travel, social and physical activity amongst others. This worsens a quality of life already diminished by symptoms recurrency, little information on the disease, low awareness of general practitioners for its diagnosis, treatment barriers and depression and anxiety due to their situation.

We need to reinforce knowledge and awareness of first contact and general practitioners about rare diseases to improve early diagnosis of HAE. It is also necessary to increase awareness of decision makers in the public health sector to promote treatment access. Finally, general population must be made aware of the burden of the disease. We hope this work, first of its kind in Mexico, can be a starting point for further research.

Acknowledgments

We thank Patricia González Bravo, president of the civil association "AHSI Luchemos por la vida", for her support in contacting patients with Hereditary Angioedema.

Financing

This work was supported by the Mexican Agency for Health Technology Assessment (AMETESA).

Conflict of interests

The VCME author has received consultancy (advisory boards) and speaker fees from Takeda, Sanofi, Astra Zeneca, CSL Behring, and support research grants Takeda, Sanofi, Astra Zeneca y Chiesi. The authors GVS, GFH y BLYO are responsible for the content of the article, they are employees of HS Estudios Farmacoeconomicos S.A. de C.V., are members of ISPOR and state that they have received fees from AstraZeneca, Biogen, Medix, Merk, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi and Takeda. The authors have no other relevant affiliation or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict

with the subject matter or materials discussed in the manuscript other than those disclosed.

Ethical considerations

The present study was carried out in accordance with the ethical principles that originate in the Declaration of Helsinki, with the Good Clinical Practice Guidelines (ICH, Topic E6, 1995), as well as the Regulations of the General Law of Health in Mexico on Health Research. The study was authorized by Research Committee (CI-000002), Research Ethics Committee (CEI-000002) and registered under CONBIOETICA.

REFERENCES

1. Orphanet. www.orpha.net [Online], 2022.
2. Alfaro-Murillo A, Martínez-Alfonso M, Castro-Cordero J, León-Bratti M, et al. Hereditary Angioedema in Costa Rica. *Rev Alerg Mex.* 2020; 67 (2): 102-111.
3. Holguín-Gómez L, Vásquez-Ochoa L, Cardona R. Angioedema. *Rev Alerg Mex.* 2016; 63 (4): 373-384.
4. Björkqvist J, de Maat S, Lewandrowski U, Di Gennaro A, et al. Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III. *J Clin Invest.* 2015; 125 (8): 3132-3146.
5. National Library of Medicine. medlineplus.gov. [Online]; 2022. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003353.htm#:~:text=Los%20bajos%20niveles%20de%20C1,del%20intestino%20y%20dolor%20abdominal>.
6. Balla Z, Ignácz B, Varga L, Kóhalmi K, et al. How Angioedema Quality of Life Questionnaire Can Help Physicians in Treating C1-Inhibitor Deficiency Patients? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021; 61 (1): 50-59.
7. Mayorga Á, Ayestas-Moreno G. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficit: diagnostic and therapeutic challenges. Case report. *Rev Alerg Mex.* 2017; 64 (4): 493-498.
8. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, Cordisco G, et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141: 1009-1017.
9. Wulff K, Rosmann H, Steinmüller-Magin L, Braenne I, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin *Allergy* 2019; 74 (12): 2479-24.
10. Ariano S, D'Apolito M, Bova M, Bellanti F, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema- *Allergy.* 2020; 75 (11): 2989-2992. doi: 10.1111/all.14454



11. Dewald G. A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 1: 498:193-198
12. Bork K, Wulff K, Mohl BS, Steinmuller-Magin L, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148: 1041-8.
13. Santacroce R, D'Andrea G, Maffione AB, Margaglione M, et al. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *J Clin Med*. 2021; 10 (9): 2023. doi: 10.3390/jcm10092023.
14. Martínez-Sauguer I, Escuriola C. Delayed diagnosis of hereditary angioedema: Thirty-nine years of inadequate treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 117 (5): 554-556.
15. Berger J, Carroll M, Champoux E, Coop C. Extremely Delayed Diagnosis of Type II Hereditary Angioedema: Case Report and Review of the Literature. *Mil Med*. 2018; 183 (11-12): e765-e767.
16. Busse P, Christiansen S, Riedl M, Banerji A, 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.
17. Blasco B, Aguilar C, Montero P, Labrador H, et al. Abbreviated Clinical Practice Guidelines for bradykinin-mediated angioedema in the emergency services. *Monografías Emergencias*. 2013; 7 (1): 1-17.
18. Iwamoto K, Yamamoto B, Ohsawa I, Honda D, et al. The diagnosis and treatment of hereditary angioedema patients in Japan: A patient reported outcome survey. *Allergol Int*. 2021; 70 (2): 235-243.
19. Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos M, Ortega-Martell J, Beirana-Palencia A, et al. Mexican Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Urticaria. *Rev Alergia Méx* 2014; 61 (Supl. 2): S117-S193.
20. Navarro R, Crespo D, Poveda A, Cebollero de Torre A. Algorithm for diagnosis and treatment of hereditary angioedema as a management tool. *Farm Hosp*. 2013; 37 (6): 521-29.
21. Reilly Associates [webpage on the Internet] Health Outcomes Research. 2019. http://www.reillyassociates.net/WPAI_AS.html.
22. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, et al. Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) - interpretability and sensitivity to change. *Health Qual Life Outcomes*. 2019; 17 (160). <https://doi.org/10.1186/s12955-019-1229-3>.
23. Rohan KJ, Rough JN, Evans M, Ho SY, et al. A protocol for the Hamilton Rating Scale for Depression: Item scoring rules, Rater training, and outcome accuracy with data on its application in a clinical trial. *J Affect Disord*. 2016; 200: 111-8. doi: 10.1016/j.jad.2016.01.051.
24. Schneider H, Esbitt S, Gonzalez JS. Hamilton Anxiety Rating Scale. 2013. In: Gellman, M.D., Turner, J.R. (eds) *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_197.
25. Devi R, Kanitkar K, Narendhar R, Sehmi K, et al. A Narrative Review of the Patient Journey Through the Lens of Non-communicable Diseases in Low- and Middle-Income Countries. *Adv Ther*. 2020; 37 (12): 4808-4830. doi: 10.1007/s12325-020-01519-3.
26. Méndez A, Quiroga M. Hereditary Angioedema. *Archivos de alergia e inmunología clínica*. 2018; 49 (1): 13-23.
27. Sigüencia-Nivelo K, Morales-Vargas E. Hereditary Angioedema and rare or orphan diseases in Ecuador. *Revista Interdisciplinaria de Humanidades, Educación, Ciencia y Tecnología*. 2021; VII: 48-67.
28. Maurer M, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein J, et al. Consensus on treatment goals in hereditary angioedema: A global Delphi initiative. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; S0091-6749.
29. Vazquez D, Josviak D, Fantini C, Fili N, et al. Consensus on the diagnosis and treatment of hereditary angioedema in Argentina. *Arch Alergia Inmunol Clín* 2021; 52 (Supl 2): 6-13.
30. Banerji A, Davis K, Brown T, Hollis K, et al. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 124 (6): 600-607.

Sistema inmune innato e infección por SARS-CoV-2. Revisión sistemática

Innate immune system and SARS-CoV-2 infection. Systematic review.

Elda María del Rocío Coutiño-Rodríguez

Instituto de Salud Pública, Facultad de Biología,
Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz.

Recibido: 01-12-2022

Aceptado: 16-04-2023

Publicado: 21-08-2023

Correspondencia

Elda María del Rocío Coutiño Rodríguez
ecoutino@uv.mx

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1200

ORCID

Elda María del Rocío Coutiño Rodríguez

0000-0003-1285-7151

Resumen

Debido a la infección por SARS-CoV-2, la respuesta no controlada ni regulada del sistema inmune innato puede provocar daño orgánico local y multisistémico, que es característico en pacientes que ingresan a los hospitales y fallecen por causa del virus. Este estudio revisa algunos de los factores implicados con los cuadros patológicos graves de la infección, principalmente en hombres, de artículos publicados entre 2010 y 2021, y libros especializados. La investigación muestra que la edad, el sexo, la raza y el grupo sanguíneo (específicamente el A), aunados a diversos factores (inmunosenescencia y comorbilidades), son decisivos en la gravedad de la enfermedad. Finalmente, se plantea que, aunque los hombres y mujeres tienen la misma probabilidad de padecer COVID-19, los hombres tienen mayor posibilidad de morir, puesto que poseen más receptores ACE2 en plasma, mayor actividad de esterasas, producen más citocinas proinflamatorias y responden diferente a las hormonas (la testosterona favorece más la respuesta inmune innata mientras que los estrógenos a la adaptativa) y a los efectos de los inhibidores de dopamina implicados en la respuesta inflamatoria. Además, los andrógenos regulan al receptor TMRSS e inducen metaloproteasas implicadas en procesos fibróticos y de adhesión.

Palabras clave: Inmunidad innata; COVID-19; SARS-CoV-2; infección.

Abstract

In the face of SARS-CoV-2 infection, an uncontrolled and unregulated response of the innate immune system can cause local and multisystem organ damage, which is characteristic of patients admitted to hospitals and who die from this virus. See some of the factors involved in the severe pathological pictures of this infection, mainly in men, in articles published between 2010 and 2021 and specialized books. Research shows that age, gender, race, and blood group (specifically A), coupled with factors such as immunosenescence and comorbidities, are crucial in the severity of the disease. Finally, it is suggested that, although men and women have the same probability of becoming ill with COVID-19, men are more likely to die because they have more ACE2 receptors in plasma, greater esterase activity, produce more proinflammatory cytokines, and respond differently to hormones (testosterone favors the innate immune response more while estrogens favor the adaptive one) and to the effects of dopamine inhibitors, involved in the inflammatory response. In addition, androgen hormones regulate the TMRSS receptor and induce metalloproteases involved in adhesion and fibrotic processes.

Key words: Innate immunity; COVID-19; SARS-CoV-2; Infection.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una infección respiratoria aguda causada por el coronavirus SARS-CoV-2, que inició en 2019 en Wuhan, China, y se propagó rápidamente por todo el mundo. Después de dos años y medio de pandemia se han confirmado más de 663 millones de casos y 6.7 millones de muertes.¹ Esta epidemia representa el tercer brote serio en menos de 20 años, seguido del SARS y MERS.

Los coronavirus se asocian con 15% de las gripes comunes y expresan diversos síntomas que pueden llevar a la muerte. Son virus ARN y se caracterizan por tener, en su cápside, una serie de glicoproteínas en forma de espículas que permiten la entrada e invasión del huésped para infectarlo; estas glicoproteínas han sido la clave para la elaboración de las vacunas.²

Durante la pandemia, el virus ha mutado y originado las variantes: alfa, beta, gama, delta, ómicron, pasando por lambda y mu, aunque estas últimas no se propagaron como las demás.³ En este periodo fallecieron cerca del 2% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 que manifestaron síntomas graves. Se detectó que la población vulnerable se compone de personas mayores de 60 años y los que tienen comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes, obesidad, entre otros factores asociados con procesos inflamatorios. La gravedad de la enfermedad también se relaciona con deficiencias genéticas, principalmente del sistema inmune. No obstante, se destaca que la tasa de mortalidad ha sido mayor en hombres (más del 80%).⁴

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo la revisión sistemática de la información disponible acerca de la respuesta del sistema inmune innato en pacientes con cuadros patológicos graves durante la infección por COVID-19, para indagar los factores implicados, principalmente en hombres. Se utilizaron las bases de datos de PubMed, SciELO, Biomed Central, Free Medical Journals, LILACS, Redalyc, Inbiomed y Dialnet, para buscar artículos publicados en el periodo 2010-2021. Se implementaron términos DeCs y MeSH para la validación de las palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, respuesta inmune, inmunotoxicidad, cuadros graves. Se seleccionaron artículos de libre acceso representativos, que permitieran apoyar la función del sistema inmune innato en los cuadros graves de COVID-19.

Criterios de inclusión: artículos disponibles con elegibilidad y fuentes de evidencias científicas, relacionados con los temas a desarrollar. *Criterios de exclusión:* artículos que estuvieran enfocados en el área molecular de los componentes implicados en la respuesta a la infección.

Sistema inmune y SARS-CoV-2

Los organismos han desarrollado complejos mecanismos de defensa, como el sistema inmune, para hacer frente a otros microorganismos que los afectan perjudicialmente, adaptarse con rapidez y sobrevivir. El sistema inmune se constituye como una maquinaria de intrincados procesos bioquímicos y de contacto entre células para detectar y eliminar diferentes patógenos que amenazan la vida del hospedador.⁵ El sistema inmune se conforma de dos respuestas: 1) innata (inespecífica) y 2) adquirida o adaptativa (específica).⁶

La inmunidad innata es la primera línea de defensa del huésped contra los patógenos. Se trata de una respuesta *in situ* en la que participa el sistema endotelial para evitar que un microbio o antígeno se establezca, por lo que impide su entrada al cuerpo y previene la infección. Es inmediata porque funciona durante las primeras horas en la captación de microbios en los epitelios: las células fagocíticas, macrófagos, células dendríticas (CD), neutrófilos y mastocitos del huésped reconocen, a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), a los patrones moleculares (PAMPs) expresados por una amplia variedad de microbios; esto induce la liberación de citocinas y desencadena la fase inflamatoria con fiebre, que primero es local y luego sistémica, para provocar la respuesta adaptativa. Esta fase no requiere de un periodo de inducción y sus componentes son genéticamente codificados.

Las células activadas del sistema inmune innato viajan a los ganglios linfáticos y con el apoyo de las células dendríticas se inicia la respuesta inmune adaptativa, que implica la participación de los linfocitos para eliminar o neutralizar el antígeno en los microbios. En casos de daño grave, las células del sistema inmune adaptativo viajarán al tejido afectado para atacar al invasor.

La inmunidad adaptativa se activa por algún microorganismo o antígeno específico, y combate la infección mediante dos estrategias: 1) inmunidad celular e 2)

inmunidad humoral; este proceso es lento (requiere alrededor de 15 días para ser inducida) y mediado por anticuerpos específicos generados por recombinación genética. Se trata de una respuesta óptima por antígenos a los que se expuso previamente el organismo porque posee memoria, es clonal y responde específicamente a diversos antígenos. Es antígeno-dependiente y requiere de inducción previa, por lo tanto, confiere inmunidad por subsecuentes exposiciones al microorganismo; este es el principio base de las vacunas.

Ambas respuestas del sistema inmune protegen al individuo de microorganismos y moléculas peligrosas; sin embargo, la respuesta innata o adaptativa no controlada ni regulada puede provocar daño orgánico local, incluso multisistémico. En el caso específico de la segunda, puede generar inmunosupresión, inmunostimulación y autoinmunidad, como ha sucedido en algunos pacientes infectados por COVID-19, cuyas manifestaciones patológicas del sistema inmune innato han provocado que ingresen a los hospitales y fallezcan por la infección.^{7,8,9,10}

El sistema inmune es regulado por factores genéticos (edad, sexo, raza, grupo sanguíneo), nutricionales (estados fisiopatológicos) y ambientales, principalmente por la exposición a microorganismos o antígenos que ocasionan un proceso infeccioso.¹¹ El 10% de los pacientes que han padecido COVID-19 grave, algunos de ellos jóvenes y sanos, tienen anticuerpos erróneos neutralizantes o autoanticuerpos, principalmente, en la primera línea de defensa de IFN tipo 1;¹² y menos del 3.5% muestran mutaciones genéticas que impiden la respuesta inmunitaria correcta. La coexistencia de causas genéticas e inmunológicas agrava la COVID-19 al bloquear una importante vía de respuesta contra el virus.¹³

Los pacientes con títulos de anticuerpos contra coronavirus estacionales previos tuvieron una enfermedad más leve,¹⁴ y los que tuvieron enfermedad grave desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2. Además, el nivel de neutralización de los anticuerpos *in vitro* es altamente predictivo de la protección inmunológica contra SARS-CoV-2.¹⁵ Sumado a ello, los sujetos con procesos alérgicos (asma), padecimientos asociados con aumento de la activación y de mastocitos en los pulmones tienen bajo riesgo de padecer COVID-19.^{14,16,17}

Los marcadores de la infección relacionados con la inmunidad innata se asociaron con aumento de la producción de leucocitos, neutrófilos, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, ferritina, mientras que las concentraciones de IL-6, IL-10, IL-18, TNF- α y del receptor de la IL-2R se relacionaron con marcadores de los cuadros graves de COVID-19 y disminución de glóbulos blancos.¹⁸

SARS-CoV-2 y vías de entrada

El SARS-CoV-2 ingresa al epitelio nasal respiratorio de una persona sana por medio de gotículas que esparce un individuo enfermo al hablar, toser, cantar o estornudar. Acceden por las mucosas de los pulmones, ojos y boca.^{19,20} La dosis acumulada de inóculo viral y las condiciones generales del individuo tienen repercusión en cómo será el enfrentamiento con el sistema inmune,⁸ así como en la gravedad de la respuesta y de la enfermedad. Los mecanismos de transmisión pueden ser por: 1) contacto persona a persona, 2) aerosoles y 3) toser.

En las ciudades donde la población convive en sitios cerrados existe mayor riesgo de contagio, que se suma al de lugares concurridos, donde las exposiciones prolongadas aumentan la probabilidad de contraer la infección. Por ello, para prevenir la transmisión han sido favorables las medidas no farmacológicas (lavado de manos, distanciamiento social, confinamiento, cubrebocas), así como convivir en lugares abiertos y ventilados.^{21,22} Igualmente, los estudios de cohorte muestran menos riesgo de padecer COVID-19 al usar lentes como medida de protección.^{19,20}

La edad, sexo, raza, grupo sanguíneo, inmunosenescencia y comorbilidades (obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensión arterial) tienen participación importante en los cuadros graves de SARS-CoV-2,²³ debido a los procesos inflamatorios exacerbados.^{24,25,26}

Se estima que el porcentaje de mortalidad por COVID-19 varía del 10 al 14.8%. A la vez, los grupos de riesgo con elevada tasa de mortalidad corresponden a personas con enfermedades cardiovasculares (10.5%), diabetes (7.3%), enfermedades pulmonares crónicas (6.3%), hipertensión arterial (6%) y cáncer (5.6%).²⁷ Mientras que los cuadros más graves sucedieron en hombres (73%) y en personas mayores de 60 años.²³ Alrededor del 15% de los afectados tuvo

enfermedad grave y potencialmente mortal asociada con el síndrome de hiperinflamación, parecido al síndrome de activación de macrófagos (MAS), que puede provocar la muerte.⁸

Mecanismos de entrada del SARS-CoV-2 y vías de señalización

Un mecanismo clave del SARS-CoV-2 para ingresar en las células y facilitar su transmisión e infección es la unión con el receptor mediante la glicoproteína S, presente en forma de espículas. Sin embargo, la glicoproteína requiere la activación proteolítica por proteasas S de la célula huésped, sobre todo las proteínas transmembranales o TMPRSS. Este proceso tiene participación importante en la evolución de la infección, pues la glicoproteína S posee funciones de unión y fusión entre la membrana vírica y la del receptor; además, permite la liberación controlada del péptido de fusión en las membranas de las células diana y determina su activación proteolítica, asimismo es responsable del tropismo hacia las células del huésped.^{28,29,30} Los glicanos de esta glicoproteína juegan un papel importante en la patogenicidad, antigenicidad y respuesta inmune innata.^{31,32}

Las estrategias para la activación proteolítica de la glicoproteína son múltiples, por lo que existen diversas proteasas del huésped, como las catepsinas endosomales, proteasas de serina TMPRSS, que funcionan como correceptores, además de la furina, tripsina y endopeptidasa,²⁹ que rompen las glicoproteínas de la membrana viral favoreciendo su entrada. El receptor TMPRSS es regulado por andrógenos, que hace más sensibles a los hombres.³³

La unión del virus SARS-CoV-2 con las células ocurre a través del receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2), y el receptor angiotensina renina (RAS) utiliza un dominio de unión al receptor (RBD) en la glicoproteína S, constituido por tirosina, fenilalanina, serina, asparagina y glutamina, susceptibles de mutaciones; esto induce diversas variantes, por ejemplo la africana (ómicron). Algunos coronavirus humanos endémicos se unen a residuos de N-acetil-9-O-acetil-sialósido localizados en las glicoproteínas y glicolípidos de la superficie de las células huésped. Los RBD de SARS-CoV-2 y SARS-CoVs tienen afinidad por el receptor ACE2, que se correlaciona con la propagación eficiente del SARS-CoV-2 entre humanos.^{31,34}

Un componente patogénico de los virus en la adhesión es la hemaglutinina (una glicoproteína inmunogénica), que permite entrar a las células a través del reconocimiento de residuos de ácido siálico o neuramínico Neu5 en el receptor celular, que tiene función importante en las infecciones. Otro componente es la enzima sialidasa o neuraminidasa, que degrada los residuos de Neu5Ac, importantes en la última etapa del ciclo de vida viral, pues su liberación de la célula infectada requiere la escisión de los Neu5s de la superficie de la célula huésped y de anticuerpos, jugando un papel decisivo en el control de la infección.³⁵ Las cepas pandémicas virulentas reconocen las diferentes formas de unión del Neu5 similares a las humanas.

La inhibición de esta enzima por análogos estructurales del Neu5Ac, como Tamiflu® y Zanamivir, fármacos prescritos como tratamiento de primera línea para la influenza, pueden indicarse en pacientes con SARS-CoV-2. Recientemente, Pfizer propuso un inhibidor de proteasas para su control.

Respecto al genoma del SARS-CoV-2, se tiene información de la síntesis de una hemaglutinina-esterasa que favorece la entrada y potencia su patogenicidad al romper las células por la actividad de la esterasa.⁷ Esto afecta a las células circulantes, induciendo necrosis y activando aún más el proceso inflamatorio, por lo que produce una respuesta sistémica, incluso antes de establecerse la infección.

El SARS-CoV, además de unirse con ACE2 en las células epiteliales,³⁴ se enlaza con otros receptores alternativos: CD209L (DC-SIGNR) y CDC26,^{36,37} y de tipo lectina que se encuentran en las células endoteliales, linfonodos, aparato gastrointestinal, etcétera (las células endoteliales desempeñan un papel fagocítico semejante al de los macrófagos y las células dendríticas).³⁸ Este es el caso de SigLec-1 en las células dendríticas, que puede mediar la adhesión y favorecer la patogénesis.³⁹

De igual forma el SARS-CoV entra a las células por macro y micropinocitosis, y por endocitosis mediada por receptores; luego es censado por los receptores internos tipo Toll (TLR), específicamente TLR3, TLR7 y TLR8, que se activan al estar en contacto con el ARN y, a su vez, activan la cascada de señalización de cinasas JAK, NF- κ B, MAPKS y el factor regulador de interferón 3 (IRF3; **Figura 1**),⁴⁰ induciendo los mecanismos de defensa antiviral

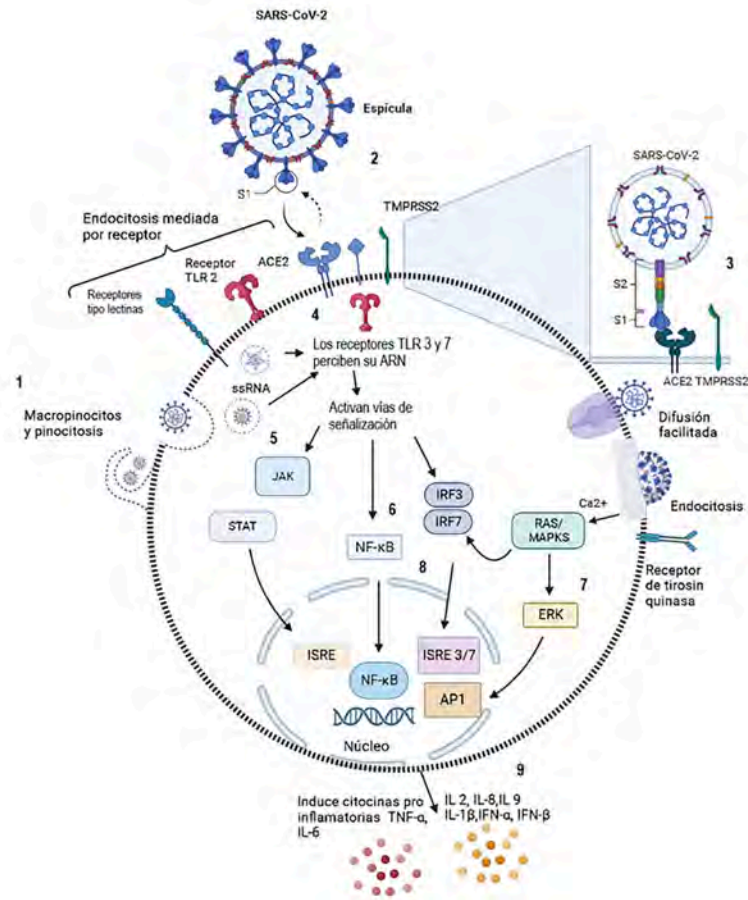


Figura 1. Mecanismos de entrada del virus. Se esquematizan de forma general los mecanismos que utilizan los virus para entrar a las células epiteliales, endoteliales y fibroblastos. 1) Mecanismos de reconocimiento y entrada (macro y micropinocitosis, difusión y endocitosis mediada por receptores) que activan la vía RAS. 2) Reconocimiento a través de Neu5 en el receptor celular. 3) Unión del virus al receptor ACE2 celular (enzima convertidora de angiotensina 2), mediante la glicoproteína S. 4) Detección por parte de los receptores internos TLR (TLR3, TLR7 y TLR9), que se activan al entrar en contacto con el ARN del virus. 5) Activación de la cascada de señalización de cinasas JAK que activan STAT y estimulan el factor ISRE. 6) Activación de la cascada de señalización de cinasas que activa el factor NF-κB. 7) Activación de la cascada de señalización de cinasas MAPKS a través de la vía RAS, que activa ERK y estimula el factor AP1. 8) Activación de la cascada de señalización de cinasas IRF-3 y 7 que estimulan el factor ISRE 3/7. 9) Inducción de citocinas proinflamatorias y de los mecanismos de defensa antiviral: TNF-α, IL-6 e interferones inflamatorios clase 1 y de citocinas proinflamatorias.

más importantes en la célula infectada: TNF-α, IL-6 e interferones inflamatorios de la clase 1/111.⁴¹

La inducción de IFN-3 requiere la participación de NF-κβ e IRF3, principalmente de c-jun/ATF,⁴² además de reguladores de la expresión génica de la inflamación y de la vía de muerte por apoptosis c-jun/(JNK). Igualmente, el SARS-CoV-2 activa mecanismos bioquímicos mediados por la vía JAK_STAT en los pulmones, favoreciendo la proliferación y transmisión de células virales. Esta vía, en conjunto con la JNK, pueden utilizarse para el control de la transmisión viral, como se ha sugerido en el síndrome de activación de macrófa-

gos y en la linfocitosis, asociados con enfermedades reumáticas.⁴³ El NF-κβ induce la expresión de metaloproteasas implicadas en procesos de pérdida de adhesión y algunas de estas se encuentran almacenadas en neutrófilos.⁴⁴

Células del sistema inmune y SARS-CoV-2

La adhesión celular es decisiva para la instalación y el desarrollo infeccioso. Las glicoproteínas de la membrana del microorganismo y los receptores en las células del huésped (selectinas e integrinas del sistema inmune) juegan un papel significativo, por lo que las

glicoproteínas de tipo lectinas pueden competir o neutralizar los sitios de contacto y evitar la infección de manera local, como lo hacen las proteínas de adhesión, IgA, IgG y otros componentes del sistema de complemento de la vía de la lectina.⁸

En cuanto a la inmunidad innata, las células fagocíticas localizadas en los epitelios son la primera línea de defensa en el combate de los procesos virales y el principal mecanismo para erradicar la infección. En pacientes infectados por SARS-CoV-2, los cuadros con mayor gravedad mostraron valores bajos de glóbulos blancos (leucopenia, eosinopenia y linfopenia), pero un aumento en los neutrófilos y plaquetas asociadas con otros mediadores bioquímicos y hematológicos.^{45,46} Estos valores fueron significativamente diferentes en los controles de albúmina, bilirrubina total, nitrógeno ureico, creatinina, mioglobina, troponina cardíaca, proteína C reactiva PCR e IL-6, entre otras.^{18,46,47} También se identificó elevada concentración de enzimas hepáticas y ferritina, ambas asociadas con cuadros agudos de inflamación.^{9,48,49,50}

Un marcador relacionado con la gravedad de la enfermedad es el incremento de los megacariocitos, debido a la producción de trombopoyetina en cuadros trombóticos.⁴⁷ Los estudios del perfil celular en biopsias de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos reportaron mayor concentración de neutrófilos y células hematopoyéticas inmaduras.

En biopsias *postmortem* se encontró infiltración de macrófagos y monocitos en los pulmones, el corazón y la mucosa gastrointestinal. Esto indica una respuesta inmunitaria descontrolada. Se detectaron anticuerpos anti-glicosilfosfatidilinositol (GPI): un componente estructural de las membranas. En el 52% de los pacientes internados por COVID-19 se detectaron altas concentraciones de anticuerpos antifosfolípidos y de neutrófilos superactivados, responsables del daño celular. Esto implica que había neutrófilos extracelulares atrapados en los coágulos. Además, se registró un incremento en las plaquetas, lo que conlleva una enfermedad respiratoria grave y disminución del filtrado glomerular.^{13,44}

En suero y tejidos pulmonares de pacientes con COVID-19 hubo incremento de mediadores inflamatorios (IL-6), proteasas (triptasa) e histamina, secreta-

dos por la activación de mastocitos y eosinófilos, cuya participación es importante en procesos inflamatorios y alérgicos.^{17,51} Además, los síntomas derivados de su activación son los mismos que en pacientes con SARS-CoV-2, por ejemplo: tos, fiebre, disnea, diarrea, urticaria, hipotensión, entre otros. Probablemente la activación de los mastocitos contribuye a la gravedad de la infección; sin embargo, algunos estudios relacionados con asma alérgica (enfermedad asociada con aumento de activación de mastocitos en los pulmones) no han demostrado riesgo en pacientes graves con COVID-19.^{14,16,17} No obstante, las investigaciones en modelos de infección viral aguda demostraron que el anticuerpo monoclonal anti-Siglec-8 inhibe selectivamente a los mastocitos y disminuye la concentración de eosinófilos, lo que reduce la gravedad de la enfermedad; por tanto, estos anticuerpos pueden disminuir los cuadros inflamatorios exacerbados, como sucede en pacientes con COVID-19.¹⁷

Macrófagos, inflamación, fibrosis y SARS-CoV-2

La actividad excesiva de los macrófagos incrementa la concentración de citocinas proinflamatorias que, a su vez, inducen el fenotipo de un macrófago proinflamatorio y, consecuentemente, de un macrófago profibrótico. De manera paralela, las IL-1, IL-4, IL-13 y el factor de crecimiento transformante (TGF) regulan los procesos inflamatorios del macrófago y la diferenciación de células madre que, en conjunto con el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) inducen fibrosis (sustitución del tejido intersticial por colágeno), donde los fibroblastos y pericitos (células perivasculares y mesenquimales) participan cambiando su fenotipo al de un proceso fibrótico. La IL-6 se ha implicado en la patogenia de enfermedades fibróticas después de estimular la liberación de fibronectina y colágeno de los fibroblastos; asimismo, juega un papel importante en la transición de inflamación aguda a crónica.

Los casos graves de COVID-19 generaron un cuadro patológico de tipo endotelial, con vasculitis generalizada y trombosis arterial y vascular, con aumento de la coagulación. En consecuencia, los microcoágulos migraron y obstruyeron la circulación de las vías aéreas, e impidieron el intercambio gaseoso. Más del 50% de los casos graves mostraron trombosis y fibrosis pulmonar, que disminuyeron el intercambio gaseoso.⁵²

En los casos graves se indujo un estado proinflamatorio, similar al síndrome de activación de macrófagos, mediado por IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IFN- γ y TNF- α , como si los monocitos o mastocitos estuvieran activados antes de la infección;⁵³ se indujo también la tormenta de citocinas por aumento de IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α e IL-12, que conduce a un estado fibrótico. El exceso de bradicinina (BK) generó vasculitis, trombosis y alteraciones endoteliales, que son características en los cuadros graves de SARS-CoV-2, produciendo sepsis por el aumento de IL-6 y TNF- α , entre otras citocinas que participan en la inmunopatología de los macrófagos: IL-1, IL-5 e IL-13 y TGF- β . Los pacientes que ingresaron a cuidados intensivos tuvieron concentraciones plasmáticas muy altas de IL-2, IL-7, IL-10, CSF-G, IP10, MCP1, MIP1A y TNF- α .^{23, 54, 55}

En infecciones virales que afectan al pulmón, la IL-1 induce inflamación tisular, fiebre y fibrosis, por lo que es una molécula importante en la inflamación local y sistémica. Por su parte, los macrófagos que activan el SARS-CoV-2 se relacionan directamente con la fibrosis, pues son los responsables de fagocitar los detritos que provienen de las células y los tejidos muertos (DAMP), y de esta forma evitan su unión con PRR y provocar inflamación. Este tipo de células migran atraídas por la IL-8, que se genera en el sitio de inflamación.⁵⁴ La IL-1 e IL-6 se relacionan con la fiebre y, junto con el factor de necrosis tumoral TNF- α , son componentes de la fase aguda y la sepsis, donde la IL-6 se asocia con efectos patológicos de inflamación y autoinmunidad.⁵⁶

La IL-6 y TGF- β son citocinas profibróticas que se producen en los macrófagos tipo 2 activados, y están implicados en la patogénesis de la fibrosis pulmonar y hepática, entre otras.^{57,58} Razón por la que en el tratamiento de pacientes con COVID-19 se ha sugerido prescribir Tocilizumab, un anticuerpo humanizado dirigido al receptor de la IL-6. Sin embargo, la afectación pulmonar grave también puede originarse por hiperinflamación, similar a la linfocitosis hemofagocítica (HLH), un síndrome provocado por una respuesta inadecuada del sistema inmune ante un desencadenante, que resulta en una reacción inflamatoria desproporcionada.⁵⁴

Componentes solubles del sistema de complemento e infección por SARS-CoV-2

El hígado secreta gran parte de las moléculas del sistema de complemento: enzimas y péptidos solubles que

coadyuvan a eliminar los microbios o las células que los contengan. La activación del complemento se produce a través de tres mecanismos: 1) vía clásica, que se apoya de anticuerpos; 2) vía alterna, que igualmente se apoya con anticuerpos u otros componentes que opsonizan a los microbios para ser fagocitados y en la citotoxicidad de las T CD8; y 3) vía de lectinas, donde las proteínas circulantes, como las ficolinas, reconocen las manosas de los PAMPs atrayendo a las células responsables de generar inflamación en los tejidos. Estas proteínas participan en la formación de poro en la membrana microbiana para lisis directa o en la opsonización para fagocitarlo y destruirlo, reclutando a neutrófilos y células *natural killer* (NK), lo que estimula la reacción inflamatoria por contracción y permeabilidad celular.

Las vías del complemento convergen en la citólisis por la convertasa C5a. Este paso es decisivo para generar un conjunto de proteínas que, unidas a la membrana de células externas (bacterias) o propias, ocasionan su lisis y desencadenan un proceso inflamatorio. Esto se conoce como complejo de ataque a la membrana por lisis osmótica (CAM). La C5 activa a los linfocitos y solubiliza el complejo Ag-Ac; entonces, estos inmunocomplejos estimulan al complemento y liberan los componentes C3 y C5, inductores de la quimiotaxis de neutrófilos y de la liberación de enzimas proteolíticas, afectando así la pared vascular y participando en el proceso de vasculitis que conduce a daño renal y anafilaxia.^{59,60}

La vasculitis mediada por linfocitos T se caracteriza por complejos de anticuerpos y vasos infiltrados en la pared. Los TH1, principalmente, son los responsables de la acumulación de macrófagos en el sitio de la infección, debido a la producción de interferón 2 γ (IFN- γ). La inflamación ocurre en el tejido que experimenta daño y previene que se propague la infección; esta inflamación se debe a la liberación de sustancias solubles mediadoras de la flogosis, como BK, prostaglandinas, histamina y serotonina, que producen diversas reacciones entre las que predomina el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y dilatación. Otras sustancias que intervienen son el ácido hialurónico (HA), que está relacionado con la permeabilidad del sistema vascular y con los procesos alérgicos e inflamatorios; y componentes solubles como antitripsina, ferritina, fibrinógeno y alfa-2 macroglobulina.

El aumento del fibrinógeno parece ser responsable de los cuadros trombóticos graves en los casos de CO-

VID-19, al igual que la deficiencia de la proteína CD59 (unida al GPI), responsable de inhibir la formación del CAM en la etapa final de la cascada del complemento, cuando se une a los complejos C5b-8 y C5b-9 y, por tanto, evita la hemólisis. Esta deficiencia podría ser la causante de la manifestación trombótica.

Asimismo, la producción de trombopoyetina, debido a la respuesta de las citocinas proinflamatorias como IL-6 y el fenotipo hiperactivo que presentan las plaquetas en pacientes graves de COVID-19⁶¹ pueden contribuir al riesgo trombótico por hipercoagulación. Este proceso se ha identificado en biopsias *postmortem* que muestran trombosis generalizada en la vasculatura pulmonar y en otros órganos.⁵⁰

La acumulación masiva de bradicinina aumenta drásticamente la permeabilidad vascular, lo que genera fugas en los vasos sanguíneos y ocasiona que la enfermedad sea generalmente endotelial-vascular más que respiratoria; sin embargo, la COVID-19 tiene un efecto masivo en los pulmones debido a que los vasos sanguíneos comienzan a filtrarse por la tormenta de bradicinina. Los pulmones se llenan de fluidos y las células del sistema inmune se filtran causando inflamación exacerbada.⁶² También, en los casos de vasculitis por COVID-19 se han encontrado anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, como sucede en las infecciones en los vasos, lo que resulta en daño renal.⁶⁰

La bradicinina se degrada con mayor afinidad por la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Cuando la ACE es baja, el sistema vasopresor se inclina hacia un eje hipotensivo dirigido por la bradicinina, cuyo papel en la presión y homeostasis de fluidos es sustancial en la respuesta inflamatoria después de una lesión, porque funciona para inducir dolor al estimular al receptor BDKRB1 por medio de la BK1-8; también promueve el reclutamiento de neutrófilos y aumento en la permeabilidad vascular. La BK1-8 es producida por la enzima carboxipeptidasa N (CPN1).⁶³

El receptor ACE2 se localiza en las células del aparato digestivo, riñón, corazón y, en menor medida, en las células alveolares tipo 2; regula la presión sanguínea, disminuyéndola. ACE se encuentra normalmente en el endotelio y en los pulmones, y regula de forma opuesta la ACE2 mediante la degradación de bradicinina. Sus concentraciones controlan la presión arterial y otros as-

pectos circulatorios regulados por el sistema receptor de angiotensina-renina, como las contracciones cardíacas. En los hospitales se ha detectado que uno de cada cinco pacientes graves por COVID-19 tienen daño cardíaco, por lo que posiblemente participen en el contenido de receptores ACE2, el sistema RAS y la bradicinina, al causar arritmias y disminución de la presión.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, indicados para disminuir la presión, tienen un efecto similar al que produce el SARS-CoV-2 en el sistema receptor de angiotensina-renina, por el aumento de bradicinina. Los pacientes con hipertensión que reciben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina manifiestan tos seca y fatiga, pérdida del olfato y del sabor, que son síntomas comunes en la COVID-19. Por ello, es probable que el aumento de la bradicinina tenga participación importante en la enfermedad.⁶³

El SARS-CoV-2 secuestra activamente los sistemas propios del cuerpo, engañándolos para que regulen positivamente los receptores ACE2, IFN e IL-6 en lugares en los que se expresan en concentraciones bajas (pulmones), donde se ha observado disminución de la enzima convertidora de angiotensina y aumento de ACE2, lo que incrementa, a su vez, las cifras de bradicinina.

La relación del SARS-CoV-2 con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), a través de la ACE2, ha suscitado diferentes hipótesis de los efectos de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA); no obstante, no se han encontrado efectos de alto riesgo de infección ni que el curso de esta sea más agresivo.⁶⁴

Los pacientes con COVID-19 también son afectados por la producción de ácido hialurónico en los pulmones. Cuando este se combina con el líquido filtrado se produce un hidrogel que puede llenar los pulmones y causar insuficiencia respiratoria; por ello los ventiladores no son efectivos en el tratamiento de pacientes con cuadros graves que se encuentran en el área de cuidados intensivos.⁶²

Los genes del receptor de ácido hialurónico (HA) y la hialuronidasa soluble tienen regulación a la baja en pacientes con COVID-19, esto provoca un aumento de en el espacio broncoalveolar, que en combinación con

la hiperpermeabilidad causada por la bradicinina puede ser la causa del hidrogel viscoso, con repercusión negativa en el intercambio gaseoso.

Existe una correlación negativa entre la concentración de ácido hialurónico y el índice de oxigenación pulmonar; además, el contenido de ácido hialurónico asociado con trombosis pulmonar y opacidad identificada en los estudios radiológicos del pulmón, quizá es responsable de las extensas membranas hialinas detectadas en las biopsias de los pulmones de pacientes con COVID-19, extraídas durante la fase exudativa del daño alveolar difuso.⁶³

Citocinas o interleucinas e interferones del sistema inmune y SARS-CoV-2

Las citocinas son proteínas mediadoras del sistema inmune, cuya función es promover la comunicación entre las células y modificar sus funciones: migración, secreción, proliferación, muerte, inhibición e inducción. Sus efectos pueden ser locales o sistémicos, porque inducen una señal de alarma al activar el endotelio para atraer a otras células del sistema inmune adaptativo en la lucha contra el agente invasor.

Las células del sistema inmune innato secretan diversas citocinas de tipo inflamatorio: IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α (por neutrófilos, macrófagos tipo 1); los IFN tipo 1 α y β inflamatorios (por neutrófilos y fibroblastos, respectivamente), y el IFN- γ (por macrófagos, células NK y células T activadas). Los interferones α , β y γ muestran actividad antiviral, mientras que el interferón γ estimula la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y la producción de IgG en respuesta al reconocimiento de antígenos durante la respuesta adaptativa.⁶⁵

El IFN-1 inhibe la replicación viral y, con ayuda de células NK, lisa las células que se identifiquen como infectadas por un virus. Ambos son los mecanismos de defensa antiviral más importantes del sistema inmune innato.⁴¹ El IFN-1 es regulado por el factor nuclear de transcripción NF- κ B y el IRF3.⁶⁶

El factor NF- κ B regula diferentes funciones inmunes, induce la expresión de genes proinflamatorios (citocinas y quimiocinas), participa en la regulación de la supervivencia y activación y diferenciación de las células

inmunitarias innatas y las células T inflamatorias. Su disregulación contribuye a procesos patogénicos en diversas enfermedades inflamatorias.⁶⁷

La IL-6 se sintetiza en la etapa inicial de la inflamación en lesiones locales, desde donde se traslada al hígado a través de la sangre, seguida de una rápida inducción de proteínas de la fase aguda de la infección: como la PCR, proteína suero amiloide A (SAA), fibrinógeno y haptoglobulina. Esta interleucina tiene efecto pleiotrópico en la hematopoyesis, respuesta inmune e inflamación; promueve la maduración de megacariocitos y liberación de plaquetas, regula los transportadores de zinc y hierro, induce la maduración de las células CD4 y participa en la diferenciación, activación y proliferación de monocitos-macrófagos, linfocitos, células endoteliales, queratinocitos y fibroblastos asociados con procesos de reparación y cicatrización.⁵⁷ Es regulada negativamente por receptores activados por proliferadores peroxisomales alfa (PPAR α).⁵⁶

La homeostasis de las citocinas adecuadas, en un ambiente con abundantes mediadores antiinflamatorios (IL-10, IL-13, IL-4), activa los macrófagos tipo 2 y libera componentes de reparación; aumenta las metaloproteasas de tipo arginasas que promueven la remodelación de la matriz, la reparación del daño tisular y la cicatrización, e induce células productoras de anticuerpos neutralizantes, por lo que cede la infección.

Las citocinas de tipo bradicinina inducen la fuga de vasos sanguíneos a través de la ruptura de la barrera hematoencefálica, por lo que pueden ser responsables de algunos efectos neurológicos como: mareos, convulsiones, delirio y accidentes cerebrovasculares, que son comunes en los cuadros infecciosos. Algunos estudios de resonancia magnética de pacientes con COVID-19 en Francia evidenciaron vasos sanguíneos con fugas en el cerebro, que activaron las células gliales, indujeron inflamación y ocasionaron las manifestaciones neurológicas detectadas.⁶³

En pacientes con SARS-CoV-2, el control de la infección es mediado por los IFN-1 que inhiben la replicación y síntesis de proteína viral, inducen la degradación del ARN del virus, reprimen la expresión de genes y el ensamblaje de viriones, y disminuyen de forma general el metabolismo celular, lo que resulta en un estado antiviral de las células vecinas. El INF- α y la IL-6 regulan

positivamente el gen del receptor ACE2;⁶⁸ por tanto, el aumento de la enzima convertidora de angiotensina puede ser un factor de riesgo para la entrada del virus. Se ha reportado que la administración temprana de INF- α y β se asocia con reducción de la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19, quizá debido a los mecanismos de regulación de los IFN-1 con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina.^{66,69}

Algunos pacientes graves reportaron anticuerpos anti-IFN-1, lo que demuestra que la primera línea de defensa no fue funcional. Sin embargo, debe considerarse que los coronavirus cuentan con mecanismos que evitan que las células epiteliales infectadas produzcan IFN-1, evadiendo así al sistema inmune innato.⁴⁰ También se identificó que las células inmunológicas no producían IFN-1 en respuesta al SARS-CoV-2 y, gracias a los estudios realizados en la Universidad Rockefeller, se conoce que las células humanas con este tipo de mutaciones tienen mayor vulnerabilidad al virus, por lo que mueren más rápido y en mayor cantidad.⁷⁰

Las múltiples estrategias desarrolladas por los coronavirus para escapar de la detección inmune se asocian con la vía de IFN-I, lo que sugiere una función importante de la desregulación de la respuesta del IFN-I en la patogenicidad del COVID-19, quizás mediante la regulación de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina,⁴¹ y en modelos experimentales de ratones infectados con SARS-CoV-1 se observó que la deficiente respuesta del IFN tipo 1 se correlaciona con enfermedad grave.⁷¹

La tormenta de citocinas (IL-8, IL-2R, IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α , PCR) provoca disfunción de la coagulación, trombosis, fibrosis y sepsis en casos graves de COVID-19. La patología *postmortem* reveló necrosis tisular e infiltración de macrófagos y monocitos en el pulmón, corazón y mucosa gastrointestinal; esto sugiere una respuesta inmunitaria descontrolada.^{41,47}

La expresión de IL-6 es regulada por las vitaminas D y C, por la serotonina y el aumento de IFN- γ , favoreciendo la repuesta rápida en la eliminación del virus en su expresión retardada o deficiente. Los hombres responden de manera contraria a los efectos de los inhibidores de la dopamina, que en conjunto con la serotonina son degradadas por la monoaminoxidasa que se encuentra elevada en pacientes con COVID-19. La

disminución de serotonina altera la expresión de IL-6 e IFN- γ , y afecta la repuesta rápida en la eliminación del virus. Las concentraciones de serotonina y carboxipeptidasa se correlacionan con la PCR y los marcadores qSOFA.^{72, 73}

La producción de monoaminoxidasa se estimula por la dopamina, un neurotransmisor relacionado con sistemas de recompensa, como el consumo de drogas. En este caso, los hombres y las mujeres tienen respuesta contraria a los efectos de los inhibidores de dopamina, haciéndolos más susceptibles. La testosterona regula a la baja las concentraciones de IFN- γ , y de igual forma, las concentraciones de dopamina incrementan la producción de radicales libres y el estrés oxidativo, lo que genera mayor inflamación.

Ahora bien, una de las interleucinas que no ha sido ampliamente estudiada en los casos graves de COVID-19 es la IL-33, porque no se ha relacionado con la tormenta de citocinas^{41,48,74,75} ni con el síndrome de activación de macrófagos.⁵³ Sin embargo, es miembro de la familia de la IL-1 que se activa al inicio de la infección e induce una reacción inflamatoria dentro del tejido por respuesta al daño pulmonar; además, los estudios recientes de pacientes con cuadros graves de COVID-19 indican que esta citocina se correlaciona positivamente con la mayor parte de las citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-12, TNF- α , IL-29),^{76, 77} predictoras de la gravedad de la enfermedad.^{18, 54, 56, 74-79} **Cuadro 1**

Activadores de la respuesta inmune y la infección por COVID-19

Las nanopartículas de plata coloidal, sílice y fulerenos de carbono a las que nos encontramos expuestos ingresan por fagocitosis, micro o macropinocitosis (como lo hacen los virus), activando las mismas vías de señalización, e inducen factores proinflamatorios: NF- $\kappa\beta$, AP1, IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α e IgE,⁸⁰⁻⁸⁸ como sucede con el sistema inmune durante la infección por SARS-CoV-2. Se encontró un aumento significativo del 8% en la tasa de mortalidad por COVID-19 cuando existe aumento de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de partículas ambientales en plasma, que están asociadas con problemas cardiovasculares.⁸⁹

La IL-1 induce la síntesis de cadenas ligeras κ ; en estudios recientes se detectó un aumento de estas ca-

Cuadro 1. Función de las citocinas proinflamatorias e interferones en pacientes con COVID-19 grave

Citocinas proinflamatorias	Fuentes que la secretan	Efecto biológico	Casos graves de COVID-19
IL-1 β	Macrófagos, células dendríticas, células endoteliales, fibroblastos y hepatocitos.	Funciona en el hígado y los linfocitos. desencadena la inflamación para controlar la infección mediante la secreción de citocinas, la coagulación, la síntesis de proteínas de la fase aguda y fiebre.	Fiebre y aumento de proteínas de la fase aguda. Desencadena una tormenta de citocinas; no se asocia con cuadros de ingreso a la UCI. ^{54,76}
IL-2 y su receptor IL-2R	Linfocitos T	Estimula la liberación de IL-6 y aumenta el crecimiento de los linfocitos T y B.	La IL-2R-linfocitos es un marcador de pronóstico de cuadros severos y predicción del curso de la enfermedad. ^{18,80}
IL-6	Macrófagos, células endoteliales, células T y fibroblastos. Células dendríticas.	Funciona en el hígado y los linfocitos. Síntesis de proteínas de la fase aguda, estimulación de la proliferación de células B productoras de anticuerpos.	Efecto pleiotrópico. Inflamación pulmonar grave; pacientes en UCI. ⁷⁶ Daño renal, activación de proteínas de la fase aguda y anemia, regulada por vitaminas D, C y serotonina. La IL-6 regula positivamente al receptor ACE2. ^{81,82}
IL-18	Monocitos, macrófagos y células dendríticas.	Funciona en los linfocitos, macrófagos y células T indiferenciadas. Síntesis de IFN, activación de neutrófilos, células endoteliales y angiogénesis.	Daño hepático; marcador en COVID-19 grave. ⁸³
IL-8	Monocitos, macrófagos y fibroblastos.	Actúa en las células T indiferenciadas. Quimiotaxis y activación de neutrófilos, que son su principal blanco. Estimula la fagocitosis y promueve la angiogénesis. Desvía la respuesta a TH1.	La IL-8 se libera en la tormenta de citocinas y es un marcador de COVID-19 grave. ⁸⁰
IL-10	Linfocitos TH2.	Induce inmunosupresión.	Efecto pleiotrópico elevado en pacientes graves; algunos polimorfismos están asociados con cuadros graves y son predictores de gravedad. ^{79,82} Activación del perfil de células TH.
IL-13	Células NK (humanos).	Tiene un papel fundamental en la activación del síndrome de activación de macrófagos. Induce la actividad de metaloproteasas e IgG.	Es un marcador de COVID-19 grave. Promueve el estado grave en ratones con COVID-19, deposición de HA e induce metaloproteasas relacionadas con la agresión de las células inflamatorias del parénquima asociado con alérgenos, también induce IgG. ⁷⁸

IL-33	Se expresa en el núcleo de células endoteliales y epiteliales pulmonares; se libera por infecciones.	Pertenece a la familia de la IL-1. Su actividad es similar a la de IL-1 e IL-18; participa en la inducción de la IL-13 e IL-6; también activa los mastocitos e induce la respuesta TH2 para secretar IL-5 e IL-13. Estimula la producción de proteínas de adhesión integrinas.	Es secretada por daño pulmonar e induce una respuesta inflamatoria dentro del tejido. Se relaciona con cuadros graves de COVID-19 y con citocinas proinflamatorias de cuadros severos: IL-1β, IL-6, IL-12 TNF-α. ^{76,77}
IFN clase I IFN-β IFN-γ	Infecciones virales. Neutrófilos (IFN-β). Fibroblastos (IFN-γ). Macrófagos, células NK y linfocitos T activados.	Regula la respuesta innata. Actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora.	Fiebre, diseminación, coagulación, fatiga, dolor de cabeza, alteraciones de la función hematopoyética, disminución de proteínas de fase aguda y desregulación asociada con la gravedad de la enfermedad. El IFN clase I es regulado por el factor nuclear de transcripción NFκβ y el IRF3. La deficiencia de IFN clase I se asocia con la gravedad de la enfermedad y el IFN- regula positivamente a los receptores ACE2. El IFN-β afecta la replicación viral.
IFN clase II IFN-γ	Células NK, linfocitos T, macrófagos y células dendríticas.	Actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora.	Regulan la inmunidad adaptativa a través de la secreción de TH1 y son predictores de la fase aguda.
TNF-α	Macrófagos y monocitos. Es una adipocina o citocina.	Proteína transmembranal que se libera cuando se detecta una infección y alerta al sistema inmune mediante la estimulación de la inflamación; incrementa la actividad de las células N. funciona en el endotelio.	Fiebre, alteraciones en la función hematopoyética, diseminación intravascular, coagulación, daño hepático, hiperlipidemia y debilitamiento. Induce cambios en el endotelio.

UCI: unidad de cuidados intensivos; NK: natural killer; HA: ácido hialurónico; IRF3: factor regulador de interferón 3; ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2.

denas en linfocitos humanos cultivados expuestos a nanopartículas de plata coloidal, proceso que fue más notorio en pacientes del grupo sanguíneo A.⁸⁴ Esto se considera inmunotoxicidad, porque los anticuerpos no estarían funcionando correctamente, debido a la ruptura de los iones plata coloidal en las uniones disulfuro entre las cadenas, incrementando las cadenas ligeras κ. Además, diversos estudios demuestran elevado riesgo y evolución a enfermedad grave por COVID-19 en pacientes del grupo sanguíneo A.⁹⁰ La plata coloidal en linfocitos cultivados indujeron la hemoxigenasa 1 (HO-1),⁸⁵ y la expresión aumentada de HO-1 se relacionó con cuadros graves de COVID-19 y bajo pronóstico de supervivencia.⁹¹

Este proceso genera un estado inmunológico susceptible para que la infección por SARS-CoV-2 sea grave, quizá porque las nanopartículas preactivan el sistema inmune innato, y al reactivarse por el SARS-CoV-2 se produce una reacción similar al síndrome de activación de macrófagos, vascular o pulmonar. Lo anterior induce la tormenta de citocinas observada en casos graves de SARS-CoV-2, incluso sin que la infección se

establezca, y favorece los procesos inflamatorios generalizados, además de provocar afectación endotelial, trombosis y vasculitis.

Puesto que los mastocitos tienen participación importante en la respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2 se induce la producción de diversos mediadores: histamina, bradicinina, serotonina, CPA3, fibrinógeno, que en conjunto con los neutrófilos originan la infección, ya sea grave o controlada. Sin embargo, las nanopartículas aumentan la concentración de IL-33,⁹² que tiene función importante en la respuesta de células TH2, macrófagos, mastocitos basófilos y eosinófilos, y promueve la patogenia de enfermedades relacionadas con células TH2.⁹³ La eosinofilia tiene función protectora en la mitigación de la gravedad de las enfermedades inflamatorias, como la COVID-19, a través de un mecanismo inhibitorio del marcador PCR.⁹⁴

Gravedad de la infección en hombres

Aunque la COVID-19 afecta de igual forma a pacientes de ambos géneros, suele ser más grave en hombres,



provocando incluso la muerte. Esto se debe, primeramente, a factores conductuales, biológicos, genéticos e inmunológicos.⁹⁵⁻⁹⁸ Uno de estos factores obedece a que los hombres poseen más receptores ACE2 en la circulación, que los hace más vulnerables al virus; además, probablemente tengan mayor actividad de esterasas, lo que coadyuva con la actividad patogénica de la hemaglutinina esterasa de la proteína S, que se une con el virus. Es posible la concentración de receptores ACE2 sea diferente en las células de la lengua, mucosa bucal y glándulas salivales, que son las vías de entrada del virus.⁹⁹

Incluso los hombres producen más citocinas proinflamatorias y responden diferente ante las hormonas; por ejemplo, la testosterona regula a la baja el IFN- γ repercutiendo en la respuesta adaptativa y afectando la secreción de IgG. Esto sugiere que, eventualmente, la concentración de testosterona juega un papel importante en la patogenia del virus, porque induce la producción de más células TH1, responsables de la acumulación de macrófagos en el sitio de la infección, y se asocian con la inmunidad citotóxica, mientras que los estrógenos estimulan la producción de células TH2 relacionadas con la inmunidad humoral, implicada con la autoinmunidad.¹⁰⁰

Los hombres responden de manera contraria a los efectos de los inhibidores de dopamina, que junto con la serotonina es degradada por la actividad de monoaminoxidasa, que se encuentra aumentada en pacientes con COVID-19. La disminución de serotonina altera la expresión de IL-6 y de IFN- γ , y afecta la respuesta rápida en la eliminación del virus.

Además, la regulación del receptor TMPRSS2 puede ser un factor de riesgo en los hombres debido a la producción de andrógenos, pues la inhibición de estos protege a los pacientes afectados por cáncer de próstata de las infecciones por SARS-CoV-2.³³

Por último, por cuestiones sociolaborales, es probable que los hombres estén más expuestos a las nanopartículas ambientales, que los hace vulnerables a sufrir cuadros inflamatorios graves e incrementa la probabilidad de morir por COVID-19.⁸⁹ Esto induce inmunotoxicidad, principalmente en quienes pertenecen al grupo sanguíneo A.^{84,90}

CONCLUSIÓN

La inmunidad innata es la primera línea de defensa para combatir las infecciones. Los marcadores relacionados aumentan la concentración de leucocitos, neutrófilos, PCR, procalcitonina y ferritina, mientras que las concentraciones de IL-6, IL-18, IL-10, TNF- α , receptor de IL-2R y la disminución de los glóbulos blancos son marcadores asociados con cuadros graves por COVID-19,¹⁸ regulados por factores genéticos. De ahí que en los casos graves de COVID-19 el componente genético tenga papel importante, en el que coadyuvaron alteraciones metabólicas y factores ambientales, donde la desmodulación de esta inmunidad a nivel celular y de sus componentes (**Cuadro 1**) fue la responsable de los casos patológicos y graves de COVID-19, principalmente en los hombres. Con base en lo anterior, se requieren más estudios para determinar si las concentraciones de testosterona tienen participación importante en los cuadros graves, debido a que las hormonas desempeñan un rol primordial en el sistema inmune innato, al igual que la exposición a nanopartículas, y su participación en la inducción de IL-33, correlacionada con los casos graves de COVID-19 y diversas interleucinas proinflamatorias.⁷⁶

Para disminuir el riesgo de enfermedad grave, el fortalecimiento del sistema inmune innato debe ser principalmente preventivo, a través de medidas higiénicas y nutrición enfocadas en reducir el contagio y el daño ocasionado cuando se instala la infección. Entre las medidas nutricionales se encuentra el consumo de vitamina D (funciona como endotelina)¹⁰¹ y C (inhibe la IL-6), betacarotenos y antioxidantes con abundante fuente de taninos (hojas de guayaba y frutos rojos), además de resveratrol y lectinas presentes en alimentos, que reconozcan a los azúcares que participan en la adhesión o aglutinando a los microbios, o neutralicen su RBD, compitan por el receptor en las células huésped o modulen el sistema inmune innato por la vía del complemento de las lectinas.

Agradecimientos

Al doctor Jaime Morales Romero, investigador de la Universidad Veracruzana, por sus comentarios y crítica; al doctor Martín Bedolla Barajas, investigador del Hospital Civil de Guadalajara, por la invitación para

esta publicación y al biólogo Esteban Silverio Moreno por su apoyo en la figura.

REFERENCIAS

- Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, et al. Coronavirus (COVID-19) Cases [Internet]. 2020; Reino Unido. <https://ourworldindata.org/covid-cases#citation>
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 181-192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [Internet]. Atlanta: Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2; 2022. COVID-19 <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
- Organización Mundial de la Salud [Internet]. Información básica sobre el COVID-19; 2021. Preguntas y respuestas. <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>
- Larsen A, Rambeaud M. Conceptos en inmunología. Generalidades. En: Moredo, F, Larsen, A, Stanchi, N, coordinadores. Patogenicidad microbiana en medicina veterinaria. Buenos Aires: Editorial de la Universidad de La Plata-Universidad Nacional de La Plata; 2019:30-77.
- Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, et al. Inmunología. En Microbiología médica, Jawetz, Melnick y Adelberg. 25ª ed. México: McGraw-Hill Educación-Lange; 2001: 121-144.
- Accinelli R, Zhang C, Ju J, et al. COVID-19: la pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2020; 37: 302-11. DOI: 10.17843/rpmesp.2020.372.5411
- Espinosa F. Inmunopatología de la infección por virus SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Mex* 2020; 41: S42-S50.
- Huang S, Wang J, Liu F, et al. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertens Res* 2020; 43: 824-831. DOI: 10.1038/s41440-020-0485-2
- Marsán V, Casado I, Hernández E. Respuesta inmune adaptativa en la infección por SARS-CoV-2. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2020; 36: 1-11.
- Ayala VS, Landa A. Anticuerpos: sus propiedades, aplicaciones y perspectivas. *Med UIS* 2007; 20. <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/1988>
- González D. Covid-19: Más del 10 % de pacientes tienen autoanticuerpos que atacan al sistema inmune. *Gaceta Médica*; 2020. <https://gacetamedica.com/investigacion/covid-19-mas-del-10-de-pacientes-tienen-autoanticuerpos-que-atacan-al-sistema-inmune/>
- Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med* 2020; 12: 570.
- Guzmán O, Guardado K, Varela M, et al. Potential protection of pre-existent antibodies to human coronavirus 229E on COVID-19 severity. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 9058. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18179058>
- Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; 27: 1205-1211. DOI: 10.1038/s41591-021-01377-8
- Morales J, Bedolla M. Asthma is not a risk factor for severity of SARS-CoV-2 infection in the Mexican population. *J Asthma* 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.2010745>
- Gebremeskel S, Schanin J, Coyle KM, et al. Mast cell and eosinophil activation are associated with COVID-19 and TLR-mediated viral inflammation: implications for an anti-siglec-8 antibody. *Front Immunol* 2021; 12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.650331
- Hou H, Zhang B, Huang H, et al. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. *Clin Exp Immunol* 2020; 201: 76-84. DOI: 10.1111/cei.13450
- Lehrer S, Rheinstein P. Eyeglasses reduce risk of COVID-19 infection. *In Vivo* 2021; 35: 1581-1582. DOI: 10.21873/invivo.12414
- Zeng W, Wang X, Li J, et al. Association of daily wear of eyeglasses with susceptibility to coronavirus disease 2019 infection. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138: 1196-1199. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3906
- Brauner J, Mindermann S, Sharma, M et al. Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. *Sci* 2020; 371.
- Davies NG, Kucharski AJ, Eggo RM, et al. Effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 cases, deaths, and demand for hospital services in the UK: a modelling study. *Lancet Public Health* 2020; 5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30133-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30133-X)
- Huang, C, Wang, Y, Li, X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323: 2052-2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
- Pawelec G. Aging as an inflammatory disease and possible reversal strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 1355-56. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.02.022
- Pietrobon AJ, Teixeira F, Sato MN. Immunosenescence and inflammaging: Risk factors of severe COVID-19 in older people. *Front Immunol* 2020; 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579220>



27. Figueroa JF, Salas DA, Cabrera JS, et al. COVID-19 y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol* 2020; 27 (3): 166-174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.04.004>
28. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol* 2016; 3: 237-261. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>
29. Millet J, Whittaker G. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res* 2015; 202: 120-134. DOI: 10.1016/j.virusres.2014.11.021
30. Zhu Z, Zhang Z, Chen W, et al. Predicting the receptor-binding domain usage of the coronavirus based on kmer frequency on spike protein. *Infect Genet Evol* 2018; 61: 183-184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.03.028>
31. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020; 181: 281-292. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058
32. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Sci* 2020; 367: 1444-1448.
33. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n = 4532). *Ann Oncol* 2020; 31: 1040-1045. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.479
34. Prabakaran P, Xiaodong X, Dimitrov D. A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 235- 241.
35. Collado VM, Porras R, Cutuli MT, et al. El sistema inmune innato I: sus mecanismos. *Rev Complut Cienc Vet* 2008; 2: 1-16.
36. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020; 27: 325-328. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>
37. Yang Y, Peng F, Wang R, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun* 2020; 109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102434>
38. Bashirova A, Geijtenbeek T, van Duijnhoven G, et al. A dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin (DC-SIGN)-related protein is highly expressed on human liver sinusoidal endothelial cells and promotes HIV-1 infection. *J Exp Med* 2020; 193 (6): 671-678. DOI: 10.1084/jem.193.6.671
39. Perez-Zsolt D, Muñoz-Basagoiti J, Rondon J, et al. SARS-CoV-2 interaction with Siglec-1 mediates trans-infection by dendritic cells. *Cell Mol Immunol* 2021; 8: 2676- 2678. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00794-6>
40. Suárez A, Villegas C. Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. *Rev Fac Med* 2020; 63: 1-12. DOI: <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.02>
41. Vabret N, Britton G, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immun* 2020; 52: 910-941. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.002
42. Singh Y, Gupta G, Satija S, et al. COVID-19 transmission through host cell directed network of GPCR. *Drug Dev Res.* 2020; 81: 647-649. DOI: 10.1002/ddr.21674
43. Mendoza C, García M, Munguía P, et al. Opciones terapéuticas en el manejo de la COVID-19 grave: una perspectiva de reumatología. *Reumatol Clin* 2021; 17: 431-436. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.05.002
44. Cascales M, Álvarez-Gómez JA. Metaloproteinasas, matriz extracelular y cáncer. *An R Acad Nac Farm* 2010; 76: 59-84.
45. Villa MI, López E. Alteraciones hematológicas en COVID-19. *N* 2020; 18 (35): 73- 77.
46. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; 46: 846-848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
47. Qu R, Ling Y, Zhang YH, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* 2020; 92: 1533-1541. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>
48. Cheng L, Li H, Li L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* 2020; 34. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>
49. Fan BE, Chong V, Chan S, et al. Hematologic parameters in patients with COVID- 19 infection. *Am J Hematol* 2020; 95: E131-E134.
50. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372-2374. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
51. Giannetti MP, Weller E, Alvarez-Twose I, et al. COVID-19 infection in patients with mast cell disorders including mastocytosis does not impact mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2083-2086. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.023
52. Yugueros, X. Thrombosis are one of the main complications associated with Covid-19 [Internet]. *Clínica Barcelona Hospital Universitari. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer*; 2020 [citado el 23 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/en/news/thrombosis-are-one-of-the-main-complications-associated-with-covid-19>
53. Merad, M, Martin, JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 355-362. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>

54. Parra V, Flórez C, Romero C. Induction of “Cytokine storm” in patients infected with SARS-CoV-2 and development of COVID-19. Does the gastrointestinal tract any relation in severity? *Rev Colomb Gastroenterol* 2020; 35: 21-29. DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.539>
55. Pastrian G. Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. *Int J Odontostomat* 2020; 14 (3): 331-337.
56. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014; 6. DOI: [10.1101/cshperspect.a016295](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295)
57. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, et al. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomed* 2020; 8: 101. DOI: [10.3390/biomedicines8050101](https://doi.org/10.3390/biomedicines8050101)
58. Choy E, Rose S. Interleukin-6 as a multifunctional regulator: inflammation, immune response, and fibrosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2: S1-S5. DOI: [10.5301/jsrd.5000265](https://doi.org/10.5301/jsrd.5000265)
59. Alegre V. Vasculitis. Resumen de clase [Internet]. Universitat de València; sf <https://www.uv.es/derma/CLindex/CLvasculitis/CLvasculitis.html>
60. Flores L. El sistema del complemento en la patogenia de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. *Reumatol Clin* 2011; 7S18-S21.
61. Behrens K, Alexander WS. Cytokine control of megakaryopoiesis. *Growth Factors* 2018; 36: 89-103. DOI: [10.1080/08977194.2018.1498487](https://doi.org/10.1080/08977194.2018.1498487)
62. Smith TA. Supercomputer analyzed Covid-19 and an interesting new theory has emerged. *Elemental-Medium*; 2020. <https://elemental.medium.com/a-supercomputer-analyzed-covid-19-and-an-interesting-new-theory-has-emerged-31cb8eba9d63>
63. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife* 2020; 9. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.59177>
64. Caravaca P, Morán L, García M, et al. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y COVID19. Implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol* 2020; 20: 27-32.
65. Takaoka A, Yanai H. Interferon signalling network in innate defence. *Cell Microbiol*; 2006; 8: 907-922. DOI: [10.1111/j.1462-5822.2006.00716.x](https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00716.x)
66. Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol* 2008; 89: 1-47. DOI: [10.1099/vir.0.83391-0](https://doi.org/10.1099/vir.0.83391-0)
67. Liu T, Zhang L, Joo D. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Therapy* 2017;2. DOI: <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
68. Mokuda S, Tokunaga T, Masumoto J, et al. Angiotensin-converting enzymes 2, a SARS-CoV-2 receptor, is upregulated by interleukin 6 through STAT3 signaling in synovial tissues. *J Rheumatol* 2020; 47: 1595-1597. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.200547>
69. Wang N, Zhan Y, Zhu L et al. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe* 2020; 28: 455-464. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005>
70. Hospital Universitario La Paz. Científicos descubren la existencia de causas genéticas e inmunológicas de la COVID-19 grave; 2020. <https://www.comunidad.madrid/hospital/lapaz/noticia/cientificos-descubren-existencia-causas-geneticas-e-inmunitarias-covid-19-grave>
71. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 2016; 19 (2): 181-93. Doi: [10.1016/j.chom.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007)
72. Soria-Castro R, Meneses-Preza Y, Rodríguez G, et al. Severe COVID-19 is marked by dysregulated serum levels of carboxypeptidase A3 and serotonin. *J Leukoc Biol* 2021; 110: 1-7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/JLB.4HI0221-087R](https://doi.org/10.1002/JLB.4HI0221-087R)
73. Wang F, Nie J, Wang H. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis* 2020; 221: 1762-69. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa15>
74. Sun X, Wang T, Cai D, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020; 53: 38-42. DOI: [10.1016/j.cytogfr.2020.04.002](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002)
75. Ahmed-Hassan H, Sisson B, Shukla RK, et al. Innate immune responses to highly pathogenic coronaviruses and other significant respiratory viral infections. *Front Immunol* 2020; 11: 1979. DOI: [10.3389/fimmu.2020.01979](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01979)
76. Markovic SS, Jovanovic M, Gajovic N, et al. IL 33 correlates with COVID-19 severity, radiographic and clinical finding. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 749569. DOI: [10.3389/fmed.2021.749569](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.749569)
77. De Barayazarra S, Sotomayor C, Copioli JC, et al. IL-33: su rol en la inflamación en pacientes asmáticos. *AAIC* 2021; 52 (3): 98-108.
78. Donlan AN, Shuterland T, Marie C, et al. IL-13 is a driver of COVID-19 severity. *JCI Insight* 2021; 6: e150107. DOI: [10.1172/jci.insight.150107](https://doi.org/10.1172/jci.insight.150107)
79. Rizvi S, Rizvi SM, Raza ST, et al. Implication of single nucleotide polymorphisms in Interleukin-10 gene (rs1800896 and rs1800872) with severity of COVID-19. *Egypt J Med Hum Genet* 2022; 23: 145. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00344-3>

80. Ma A, Zhang L, Ye X, et al. High levels of circulating IL-8 and soluble IL-2R are associated with prolonged illness in patients with severe COVID-19. *Front Immunol* 2021; 12: 626235. DOI: 10.3389/fimmu.2021.626235
81. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020; 26: 1636-1643. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9
82. Sujan KD, Vishnupriyan K, Sharat D, et al. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. *Heliyon* 2021; 7: E06155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06155>
83. Satiş H, Özger HS, Aysert Yıldız P, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine* 2021; 137: 155302. DOI: 10.1016/j.cyt.2020.155302
84. Cortés P, Regalado AL, Montero H, et al. Inducción de IgG's y cadenas ligeras kappa por plata coloidal en linfocitos de cultivo. *Rev Bio Cienc* 2021; 8: 81. DOI: <https://doi.org/10.15741/revbio.08.Suppl.e1172>
85. Coutiño, EM, Avila, LE. PSS334-Colloidal silver: induction of heme oxygenase 1 and its association with 8 isoprostanes. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: S144-S145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.10.759>
86. Coutiño, EM. Plata coloidal, xenobiótico, antígeno, y disruptor hormonal. *Rev Educ Bioquím* 2015; 34: 10-25.
87. Coutiño EM, Ávila L, Arroyo O. Las nanopartículas de plata: mecanismos de entrada, toxicidad y estrés oxidativo. *Rev Educ Bioquím* 2017; 36: 39-54. www.medigraphic.com/pdfs/revdubio/reb-2017/reb172b
88. Gómez DM, Urcuqui S, Hernández JC. Efecto inmunomodulador de nanopartículas usadas en nanomedicina. *Iatreia* 2016; 29: 445-457.
89. Wu X, Nethery R, Sabath M, et al. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States a nationwide cross-sectional study. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20054502>
90. Adams Y. Grupos sanguíneos en la susceptibilidad y gravedad de la COVID-19. *Rev Cub Hematol Hemoter* 2021; 37: 1-18.
91. Detsika M, Nikitopoulou I, Vassiliou AG, et al. Increase of HO-1 expression in critically ill COVID-19 patients is associated with poor prognosis and outcome. *Antioxid* 2022; 11: 1300. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11071300>
92. Gómez D, Urcuqui S, Hernández J. Efecto inmunomodulador de nanopartículas usadas en nanomedicina. *Iatreia* 2016; 29: 445-457. DOI: 10.17533/udea.iatreia.v29n4a06
93. Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease. *J Inflamm* 2011; 8 (1): 1-12.
94. Nair A, Soliman A, Al Masalamani M, et al. Clinical outcome of eosinophilia in patients with COVID-19: a controlled study. *Acta Biomed* 2020; 91 (4): e2020165. Doi: 10.23750/abm.v91i4.10564
95. Takahashi T, Iwasaki A. Sex differences in immune responses. *Sci* 2021; 371: 347-348. DOI: 10.1126/science.abe7199
96. Scully E, Haverfield J, Ursin R, et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 442-447. DOI: 10.1038/s41577-020-0348-8
97. Bouman A, Jan Heineman M, Faas M. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 411-423. DOI:10.1093/humupd/dmi008
98. Sama I, Ravera A, Santema, B, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme1 in men and woman with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J* 2020; 41. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa373>
99. Pastrian G. Presencia y expresión del receptor ACE2 (target de SARS-CoV-2) en tejidos humanos y cavidad oral. Posibles rutas de infección en órganos orales. *Int J Odontostomat* 2020; 14: 501-507.
100. Barañao RI. Hormonas sexuales y respuesta inmunológica. *Bio Review* 2009; 13 (8): 24-44.
101. Pérez JL, Casado E, Corral L, et al. COVID-19 y vitamina D. Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner* 2020; 12. DOI: <https://dx.doi.org/10.4321/s1889-836x2020000400009>

Hevea brasiliensis como fuente alérgica: revisión bibliográfica

Hevea brasiliensis as a allergenic source: A literature review.

Camila Lopez,¹ Franklin Manotas,¹ Andres Sánchez,^{2,3} Emiro Buendía,^{4,5,7} Jorge Mario Sánchez,³ Marlon Muñera,^{2,5} Juan Ricardo Urrego⁶

¹ Corporación Universitaria Rafael Nuñez, Cartagena, Colombia.

² Grupo de Investigación en Medicina (GINUMED), Corporación Universitaria Rafael Nuñez, Cartagena, Colombia.

³ Grupo de Clínica y Alergia experimental (GACE), IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.

⁵ Grupo de Investigaciones Clínicas y Biomédicas, Universidad de Cartagena, Colombia.

⁶ Grupo de Investigación en Tecnología cosmética y de Alimentos, Universidad de Cartagena, Colombia.

⁷ Departamento de Medicina Interna, Hospital Serena del Mar, Cartagena, Colombia.

Correspondencia

Marlon Muñera
marmunera@gmail.com

Recibido: 19-02-2023

Aceptado: 19-05-2023

Publicado: 21-08-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1236

Resumen

La planta *Hevea brasiliensis* se utiliza ampliamente en la industria como fuente de extracción de caucho, un elemento empleado en diversas áreas comerciales y médicas. Los estudios inmunológicos de esta especie indican que es una fuente alérgica importante, que puede provocar sensibilización y alergia. Se han identificado diferentes componentes alérgicos de esta planta, con diversas propiedades inmunitarias y bioquímicas, y estudiado más de diez tipos diferentes de alérgenos, cada uno con distinta capacidad de inducir síntomas alérgicos. En esta revisión informamos los avances actuales en el estudio de *Hevea brasiliensis*.

Palabras clave: *Hevea brasiliensis*; alergia; alérgeno, propiedades inmunitarias; sensibilización.

Abstract

Hevea brasiliensis, a plant species used extensively for rubber extraction, is a common allergenic source that can cause sensitization and allergic reactions. Recent immunological studies have characterized various allergenic components of *Hevea brasiliensis* that possess diverse immune and biochemical properties. Over ten types of allergens have been identified, each with varying capacities to induce allergic symptoms. This review presents the current advances in the study of this allergenic source.

Key words: *Hevea brasiliensis*; Allergy; Allergen; Immune properties; Sensitization.

ANTECEDENTES

La especie *Hevea brasiliensis*, también conocida como árbol de caucho, muestra una amplia distribución a nivel mundial, presente en más de 40 países. Se explota como fuente de obtención de caucho, a partir del que se deriva una industria de vasta función, porque los productos generados con esta materia prima son ampliamente usados en diferentes sectores.¹ Uno de los campos que más demandan el uso de productos de caucho es el biomédico, donde sus aplicaciones van desde los guantes quirúrgicos hasta el diseño de dispositivos médicos, lo que genera una gran exposición a este tipo de biomateriales.² Su uso se ha relacionado con enfermedades alérgicas al látex, compuesto utilizado considerablemente en diferentes tipos de industria.³

La alergia es la respuesta inmunológica caracterizada por la producción de anticuerpos IgE a nivel humoral, y en cuya respuesta celular participan activamente linfocitos Th2, productores de citocinas tipo IL-4, IL-5 e IL-13 que potencian el cambio de isotipo de IgM a IgE en los linfocitos B. Incluso la IL-5 participa en la activación y supervivencia de los basófilos, células clave en la generación de los síntomas alérgicos en la etapa temprana de la respuesta alérgica.⁴

En pacientes con alergia al látex, las manifestaciones clínicas varían de urticaria y dermatitis de contacto hasta anafilaxia. Y pueden ser mediadas por reacciones tipo I inmediatas y tipo IV tardías.⁵ Se han documentado también síntomas respiratorios: rinitis, asma y conjuntivitis, sobre todo luego de la absorción por vía cutánea en escenarios laborales.⁶

Los alérgenos de esta fuente biológica son de diferentes tipos, con propiedades bioquímicas variables, entre los que se encuentran: factores de elongación o glucosidasas, y las conocidas patatinas.³ Algunos de estos alérgenos se han caracterizado mediante bibliotecas de ADNc o análisis de proteoma completo combinado con serología.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo la búsqueda bibliográfica de artículos en PubMed, en donde se incluyeron los términos Mesh: "Alérgenos *Hevea brasiliensis*", "Alergia IgE", y artículos con repercusión clínica y temas relacionados con pro-

teómica. En la ventana de búsqueda se procuró cubrir toda la evolución del estado del arte. La búsqueda inicial arrojó 100 artículos, pero al final se utilizaron 70.

Aspectos clínicos de la alergia al látex

Desde 1970 se han reportado las reacciones alérgicas al látex de caucho natural, pero en las últimas décadas se han convertido en un problema importante de salud pública.⁷ La alergia mediada por IgE a las proteínas del látex, a pesar de la baja prevalencia en la población general (0.3% en adultos y 0.7% en la población pediátrica),^{8,9} es más frecuente en algunas ocupaciones con alto riesgo de exposición y sensibilización: trabajadores de la salud y otros oficios: peluqueros, manipuladores de alimentos, limpiadores y trabajadores de la construcción.^{7,10} Asimismo, la sensibilización y alergia al látex es mayor en los niños con espina bífida y mielomeningocele, con una prevalencia del 20 al 65%. Esta relación sobreviene por los múltiples procedimientos quirúrgicos, terapéuticos y de diagnóstico a los que se someten los pacientes, generando que la exposición repetida de la mucosa a las proteínas del látex represente un factor de riesgo para sufrir alergia.^{11,12}

Desde el punto de vista inmunológico, el término "alergia al látex" se refiere a la reacción de hipersensibilidad inmediata tipo I mediada por IgE específica, pero en ocasiones también puede estar mediada por hipersensibilidad tipo IV, como sucede en pacientes con dermatitis de contacto, al exponerse a los guantes de látex.^{11,12} En este sentido, de acuerdo con la vía de exposición y el tipo de contacto con el látex, así serán las manifestaciones clínicas, que pueden variar desde urticaria local hasta angioedema extenso y anafilaxia potencialmente mortal.¹³ La exposición a los antígenos del látex puede ser por vía cutánea, respiratoria, parenteral o mediante las mucosas (estas últimas representan las de mayor riesgo de anafilaxia). Cabe destacar que el aerosol de polvo, luego de colocarse y quitarse los guantes, genera síntomas alérgicos (asma y rinoconjuntivitis), con absorción importante a través de las vías respiratorias.¹³

Después de la exposición, las reacciones comunes a los productos de látex (guantes) consisten en dermatitis de contacto irritativa, definida por la inflamación causada por la oclusión del guante mismo o por irrita-

ción mecánica de la piel, que a menudo se manifiesta con parches secos, costrosos y fisurados en las áreas expuestas al guante.¹¹ Otra enfermedad con síntomas similares es la dermatitis de contacto alérgica, que se produce por la inflamación de la piel causada por el contacto con alérgenos en una persona con hipersensibilidad a los componentes.¹¹ Otras manifestaciones y enfermedades derivadas del contacto con el látex son: prurito, ardor, escozor local, urticaria de contacto, urticaria generalizada, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, angioedema, asma bronquial y anafilaxia.⁹ Entre los mecanismos alérgicos, las reacciones mediadas por IgE son las más frecuentes, por lo que la atopia, definida por la producción de anticuerpos IgE contra uno o más alérgenos ambientales, es común entre los pacientes alérgicos al látex, y representa el principal factor de riesgo para la sensibilidad al látex de caucho natural.⁹ Incluso la alergia al látex es cuatro veces más frecuente en pacientes atópicos *versus* no atópicos.

De igual manera, las proteínas implicadas en las reacciones alérgicas al látex de caucho natural tienen reactividad cruzada con otras proteínas encontradas en diversos alimentos, lo que explica por qué los pacientes con alergia al látex pueden tener una alta frecuencia de alergia alimentaria.⁸ Debido a esta asociación, se ha señalado el síndrome látex-fruta como una relación clínica entre la sensibilización a alérgenos de *Hevea brasiliensis*, que puede causar síntomas asociados con la sensibilización a alérgenos de algunas frutas, por ejemplo: el kiwi, el plátano, frutos secos, entre otros.⁸ Asimismo, los pacientes alérgicos al látex de caucho natural pueden tener, también, alergia al polen (ambrosía y hierba), debido a la profilina y su reacción cruzada con el látex.⁸ Por tal motivo, recientemente esa homología de proteínas en el moho y el látex se ha nombrado síndrome látex-moho.

Respecto al diagnóstico, debe incluir la elaboración de una buena historia clínica, incluidos los mediante la identificación de antecedentes y profesión, pruebas de punción cutánea (SPT), ensayo IgE específico al látex (sIgE) y pruebas de provocación (nasal, conjuntival, bronquial, intravaginal, sublingual y cutánea).^{7,11,12} En cuanto a las pruebas de provocación, existen varios protocolos, pero básicamente consisten en exponer al paciente al látex en condiciones controladas y evaluar la reproducibilidad de los síntomas.⁸ Debe considerarse que puede haber falsos positivos en las pruebas que evalúan la IgE al látex, en sujetos sin síntomas luego de la exposición. En estos casos puede deberse a una reacción cruzada.¹³

El tratamiento principal en pacientes sensibilizados al látex consiste en evitar la exposición a productos que lo contengan, como guantes, preservativos, globos, etc.⁷ Sin embargo, en los casos cuya profesión requiere el uso obligatorio de alguno de estos productos se recomienda buscar guantes de otro tipo de material, como polivinilo o polinitrilo. La inmunoterapia con alérgenos específicos se ha propuesto en los últimos años;^{2,7,14} sin embargo, existe preocupación respecto a la seguridad y eficacia.^{7,10}

Alérgenos caracterizados de *Hevea brasiliensis*

Hev b 1

Hev b 3 y *Hev b 1* son los principales alérgenos de *Hevea brasiliensis* y suelen asociarse con alergia al látex. La exposición a este tipo de alérgeno se origina por inhalación y por contacto, porque se encuentra distribuido ampliamente en productos que contienen látex y entran en contacto con los humanos por estas vías.^{15,16} A nivel bioquímico, es un factor de elongación

Cuadro 1. Moléculas con potencial alergénico sugerido y reportadas en la base de datos *Allergome*

Nombre	Función bioquímica	Peso molecular (Da)	Cadena de aminoácidos	Estructura proteica 3D
<i>Hev b CitBp</i>	Proteína de unión a citrato	27,183	238	13 cadenas beta, 1 cadena alfa
<i>Hev b CyP</i>	Rotamasas	17,994	172	8 cadenas betas, 2 cadenas alfa y 1 giro alfa
<i>Hev b HSP80</i>	Proteína de choque térmico 80	80,145	698	19 cadenas beta, 19 cadenas alfa
<i>Hev b SPI</i>	Inhibidor de la serina proteasa	7,547	70	2 cadenas beta, 1 cadena alfa y 1 giro alfa
<i>Hev b Trx</i>	Oxidorreductasas	13,850	125	4 cadenas alfa, 5 cadenas beta



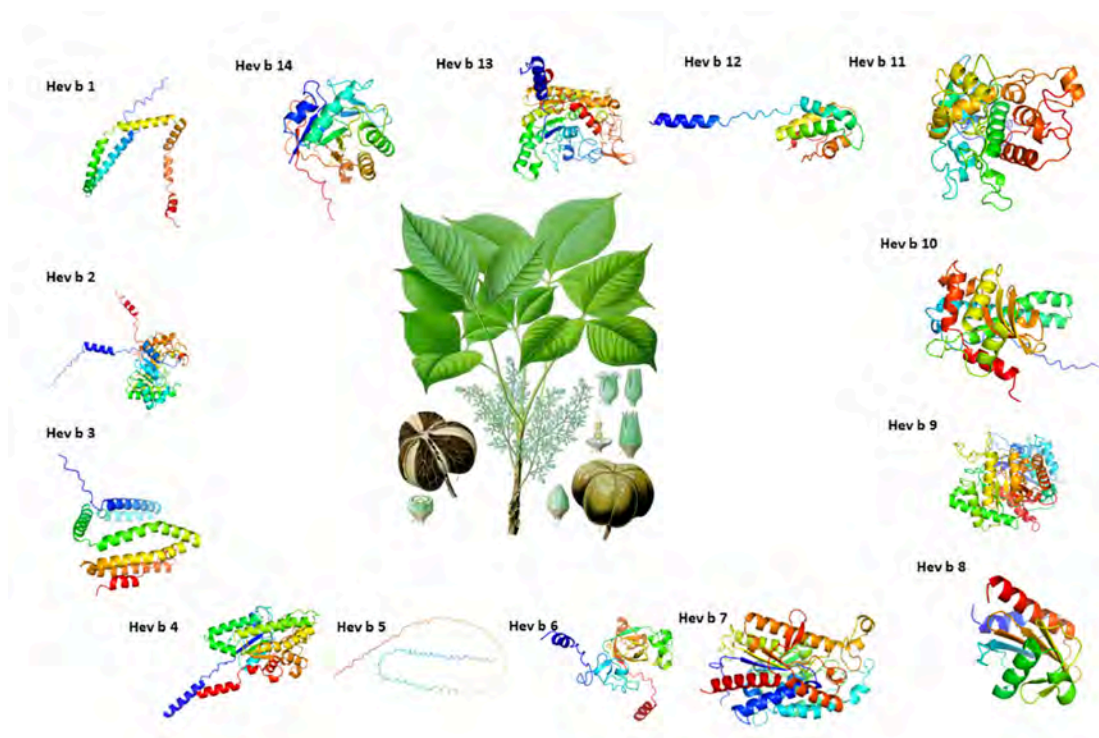


Figura 1. Estructuras de alérgenos caracterizados en *H. brasiliensis*.

del caucho,¹⁷ con peso molecular de 14-15 kDa, y la reactividad IgE se concentra en tres epítomos lineales ubicados en los residuos 1-55, 60-75 y 85-110.¹⁸ El mapeo mediante el uso de anticuerpos monoclonales y péptidos superpuestos confirmó que entre las regiones 1-55 se localiza un epítopo.¹⁹ Adicionalmente, los ensayos de inhibición indican que *Hev b 1* y *Hev b 3* comparten epítomos, porque *Hev b 3* inhibió en un 80% la unión de IgE a *Hev b 1* en fase sólida,^{18,20} de hecho, ambos alérgenos muestran un 47% de identidad.²⁰

Las pruebas de liberación de histamina indican que *Hev b 1* tiene alta alergenicidad, con activación del 93% de los basófilos de pacientes sensibilizados a este alérgeno.^{21,22} Los estudios sugieren que *Hev b 1* funciona como el principal sensibilizador del látex en pacientes con espina bífida y en los trabajadores de la salud, con una reactividad IgE hacia *Hev b 1* del 81% en los primeros y 52% en los segundos.²¹ En la población taiwanesa, *Hev b 1* es el principal alérgeno, con una frecuencia de reactividad del 85%.²³ También se ha encontrado que la forma recombinante de este alérgeno preserva propiedades similares a su equiva-

lente nativo cuando se expresa en sistemas procariotas, lo que sugiere que su forma recombinante es útil en estudios y aplicaciones futuras en inmunoterapia.²² Los ensayos para su aplicación en modelos murinos indican que la forma recombinante (r*Hev b 1*) induce tolerancia a la alergia a *Hevea brasiliensis*; esta respuesta se caracterizó por una fuerte inducción de IL-10 y TGF- β , lo que condujo a una elevada supresión de linfocitos productores de IL-4 e IL-5.²⁴

Hev b 2

Este alérgeno puede encontrarse en las siguientes fuentes: caucho de Pará, *Euphorbiaceae*, *Hevea brasiliensis*, látex y *Siphonia brasiliensis*. Tiene una longitud de 321 aminoácidos, peso molecular de aproximadamente 35 kDa y se ha descrito para la isoforma *Hev b 2.0101*. La estructura tridimensional está conformada por 5 hebras beta, con actividad biológica tipo glucanasa, que consiste en la hidrólisis de enlaces (1,3)-beta-D-glucosídicos en (1-3)-beta-D-glucanos. Además, interviene en procesos biológicos relacionados con los carbohidratos y tiene función de proteína relacio-

nada con la defensa de las plantas. Se han encontrado proteínas similares de *Hevea brasiliensis* con 50, 90, incluso 100% de homología. La β -1,3-glucanasa coexiste en dos isoenzimas básicas diferencialmente N-glicosiladas. Las isoformas I y II contienen 20 y 6% de carbohidratos, respectivamente. La isoforma I incluye residuos de N-acetilglucosamina (GlcNAc), N-acetilgalactosamina (GalNAc), fucosa (Fuc) y galactosa (Gal) como sacáridos principales. La isoforma II comprende N-acetilglucosamina, fucosa, manosa (Man) y xilosa (Xyl). Los estudios recientes demuestran que los alérgenos con N-glicanos complejos, que contienen L-Fuc(α 1 \rightarrow 3), D-Xyl(β 1 \rightarrow 2) y Gal(α 1 \rightarrow 3), son reconocidos por anticuerpos IgE. La glicosilación tiene participación importante en la respuesta alérgica, puesto que el *Hev b 2* glicosilado mostró mayor activación de basófilos en ensayos *in vitro*, además de que los carbohidratos en la superficie de *Hev b 2* constituyen un importante epítipo que es reconocido por anticuerpos IgE en el suero de pacientes alérgicos a látex y pueden ser los responsables de la reactividad cruzada con otras fuentes (vegetales y veneno de algunos insectos).^{25,26} De hecho, se ha descrito reactividad cruzada con frutas como: plátano, aguacate, castaña y kiwi. Otros estudios han demostrado la asociación entre alergia al látex y el alérgeno *Hev b 2*, por ejemplo, de 15 pacientes alérgicos al látex, 6 (40%) reaccionaron con *Hev b 2* purificado en ensayos de immunoblotting y ELISA, con reconocimiento de las isoformas I y II glicosiladas, pero no a la isoforma III no glicosilada,^{27,28} lo que sugiere un papel importante de glicosilación en sus propiedades alergénicas. Otro estudio encontró baja prevalencia de reactividad IgE a proteínas altamente purificadas de *Hev b 2*, con reactividad IgE del 15, 5 y 11% en la población finlandesa, española y latinoamericana alérgica al látex, respectivamente; por tanto, *Hev b 2* no parece ser un alérgeno importante del látex en estas poblaciones.²⁹

Hev b 3

Es un alérgeno, cuyos nombres comunes son: A3314 y K217, proteína de partículas pequeñas de caucho, con isoforma *Hev b 3.0101* y función biológica de tipo proteínas de partículas de caucho pequeñas. Se encuentra en fuentes similares a *Hev b 2*. Posee una longitud de 204 aminoácidos, peso molecular de 22 kDa y estructura tridimensional formada por cinco hebras beta.

Es un alérgeno con similitud en su secuencia de hasta un 47% con *Hev b 1*. Incluso puede considerarse como reactivo *in vitro*, adecuado para establecer el diagnóstico de alergia al látex. En pacientes con espina bífida se encontró que *Hev b 3* natural tuvo reactividad IgE del 79% en niños alérgicos al látex. Adicionalmente, estos sueros fueron capaces de unir el *Hev b 1*,^{20,30} lo que sugiere que ambos componentes pueden utilizarse para diagnosticar la alergia al látex en esta población.³¹ En otro estudio se encontró que *Hev b 3* fue identificado mediante IgE-ELISA por 10 de 31 (32%).

Hev b 4

El complejo alergénico de látex de caucho natural *Hev b 4* consiste en una glucosidasa cianogénica y un homólogo de lecitinasa, por lo que constituye un glicoalérgeno multivalente.³²⁻³⁴ Fue descrito por primera vez como parte de las estructuras microhelicoidales dentro de los lutoides del caucho natural.³³ En estudios de electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida (SDS PAGE), *Hev b 4* se distingue a 53-55 kDa junto con un componente menor de 57 kDa identificado como una glucosidasa cianogénica. Aunque la proteína principal de *Hev b 4* carece de información completa de su secuencia de aminoácidos y ADN complementario, se sabe que la secuencia de nucleótidos del homólogo de lecitinasa muestra similitud con las proteínas asociadas con mirosinasa y lipasas GD5L.³³ Otro aspecto notable es que la secuencia de aminoácidos mediante análisis bioinformático muestra ocho sitios potenciales de N-glicosilación y dos potenciales de O-glicosilación, que parecen tener importancia bioquímica en la sensibilización.³⁵ Asimismo, el tratamiento con ácido trifluorometanosulfónico (TFMS) disminuyó el peso molecular del alérgeno a 40 kDa, y hasta el momento posee una isoforma (*Hev b 4.0101*), cuya estructura proteica 3D consta de 10 hélices alfa y 4 hebras beta.³⁵ Respecto a la reactividad IgE, se encontró que la glicosilación del homólogo de lecitinasa estaba fuertemente asociada en el reconocimiento del alérgeno por parte de la IgE de pacientes alérgicos al látex, por lo que la fracción de glicano sugiere que los epítopos de unión con IgE del homólogo residen, principalmente, en su porción carbohidrato.³⁴ Sunderasan y colaboradores confirmaron lo anterior al describir que el principal componente de la unión con IgE de *Hev b 4* se encuentra en el homólogo de lecitinasas, pues mediante inmunotransferencia western IgE fue

reconocido por 8 de los 18 sueros del estudio, mientras que el componente glucosidasa reaccionó en solo 2 pacientes.³³ El estudio de Bernstein y su grupo mostró que las pruebas cutáneas realizadas con *Hev b 4* en 67 trabajadores de la salud, alérgicos al látex, tuvieron una sensibilidad del 39%, demostrando también que la combinación de *Hev b 2, 3, 4, 5* y *13* reunió la cantidad máxima de pacientes con resultados positivos en la prueba de punción cutánea.³⁶

Hev b 5

Con una prevalencia informada de reactividad IgE del 52 al 92% entre los trabajadores de la salud alérgicos al látex, este es un alérgeno importante del látex.³⁷ *Hev b 5* es una proteína ácida identificada en la proteína de látex amoniacal (AL, por sus siglas en inglés), la proteína de látex no amoniacal (NAL, por sus siglas en inglés) y los guantes de caucho no estériles, de la que se conoce hasta el momento una isoforma (*Hev b 5.0101*).³⁷ Bioquímicamente se desconoce su función; sin embargo, tiene propiedades únicas, debido al alto contenido de residuos de ácido glutámico (30%) y prolina (15%), además de residuos de alanina y treonina.^{37,38} Aunque tiene un peso molecular de 16 kDa, se ha reportado que tiene discrepancias, según el método empleado, como en los geles SDS-PAGE, en donde tiene una migración de hasta 36 kDa aproximadamente.³⁷ Con una cadena de 151 aminoácidos, se ha reportado que este alérgeno tiene alto grado de homología con otra proteína ácida identificada en el kiwi (*Actinidia deliciosa*), de hasta 47% de identidad de secuencia, lo que explica la alta frecuencia de hipersensibilidad a la fruta en pacientes alérgicos al látex.³⁸ Otras secuencias con homología significativa son la proteína de punta de estolón de la papa (38%), la proteína L triplete de neurofilamento de cerdo (36%) y el sustrato de quinasa C con alto contenido de alanina miristoilada de rata (35%).³⁹

Mediante el análisis SPOT, con sustitución de alanina para identificar aminoácidos críticos en la unión de IgE, se identificaron 11 epítomos (5.1-5.11) en *Hev b 5*, de los que los epítomos 5.4 y 5.7 tenían reactividad cruzada, convirtiendo a esta proteína en un alérgeno multivalente.³⁷ Asimismo, el análisis SPOT con sueros individuales demostró que los epítomos 5.4, 5.7 y 5.8 son inmunodominantes, por ser más reactivos.³⁷ Beezhold y colaboradores, mediante la producción de una proteína *Hev b 5* hipoalérgica (con actividad de

unión a IgE significativamente reducida), demostraron que es necesario cambiar mínimo 3 epítomos inmunodominantes para reducir 100 veces la unión IgE, y se requirió cambiar al menos 8 epítomos, especialmente los de reactividad cruzada, para maximizar la reducción en la unión.³⁷ Esto supone que se requiere la mutación de una combinación de epítomos para lograr la inhibición, convirtiendo a esta proteína en un potencial candidato para un reactivo de inmunoterapia.³⁷ Además, se observó la capacidad de activación de basófilos de pacientes sensibilizados mediante un ensayo de liberación de histamina, induciendo la liberación de la misma dependiente de la dosis.³⁸ Adicionalmente, un estudio de epítomos de células T humanas de *Hev b 5* en 6 trabajadores de la salud alérgicos al látex demostró que este alérgeno indujo la proliferación de células T en 5 de los 6 pacientes y, además, estimuló respuestas Th2 por la secreción sustancial de IL-5, IL-13, IL-12, TNF, y una mínima cantidad de IFN- γ .⁴⁰ Igualmente, 4 (29%) de 14 pacientes alérgicos al látex de caucho natural tuvieron reacciones positivas en la prueba cutánea y anticuerpos IgE específicos a *Hev b 5*, así como mayor expresión de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas CCL3, CCL4 y CCL20, contribuyendo a la patología de la alergia.⁴¹

Hev b 6

Desde el punto de vista bioquímico, se reconoce a este alérgeno como una proteína de unión a quitina conformada por 204 aminoácidos, con peso molecular de 21,869 kDa, cuya estructura proteica 3D consta de 6 hebras beta y 2 hélices alfa. Hasta la fecha se conocen 4 isoformas (*Hev b 6.01*, *Hev b 6.02*, *Hev b 6.0202*, *Hev b 6.03*). Es uno de los principales alérgenos en los trabajadores de la salud sensibilizados ocupacionalmente por los guantes de látex, sobre todo la isoforma *Hev b 6.02*.⁴² Lehto y sus coautores informaron que 12 (86%) de 14 pacientes mostraron reactividad IgE a *Hev b 6.01*, induciendo la producción del factor de necrosis tumoral, interleucina-13, interleucina-12p40 e interleucina-10, regulando a la baja el factor de crecimiento transformante beta.⁴² Asimismo, este alérgeno provoca la expresión significativa del ARNm de IL-13 de la citoquina T-helper tipo 2 (Th2) y la expresión del ARNm de la quimiocina CCL17.⁴²

Hev b 6 se caracteriza por su estabilidad térmica, con resistencia en los procesos de vulcanización y demás

tratamientos a los que se somete durante la fabricación de los guantes de látex, como la colección y conservación, lubricación, etc.⁴³ Se ha reportado que resiste altas temperaturas, con un valor de Tm de 90 °C a un pH 3.7. En este sentido, por ser tan estable, permite que durante los procedimientos, su estructura tridimensional se mantenga sin modificaciones en la cadena polipeptídica, así como la conservación de su actividad biológica (lectina), debido a los múltiples enlaces disulfuro que posee.⁴³

Se ha reportado que la sensibilización de *Hev b 6* se asocia con el síndrome látex-fruta, porque exhibe reactividad cruzada con alérgenos del aguacate.⁴⁴ Así lo describen los estudios de inhibición cruzada realizados por Chen y colaboradores, quienes evidencian que esta proteína comparte epítopes comunes de unión a IgE con las proteínas del aguacate, pues observaron que la adición de *Hev b 6* a muestras de suero inhibió significativamente la unión de IgE contra el aguacate. De 42 sueros probados en la inhibición, los anticuerpos IgE anti-aguacate pudieron ser completamente inhibidos por *Hev b 6* en 27 muestras de suero (64%).⁴³ La asociación de *Hev b 6* con el síndrome látex-fruta se debe a que la isoforma *Hev b 6.01* forma parte de un grupo de proteínas relacionadas con la defensa de las plantas (quitinasas de clase I), encontradas en varios frutos y semillas de manera abundante. Por tal razón, actualmente se sabe que las quitinasas de clase I son los panalergenos responsables de este síndrome.⁴⁴

Debido a la clonación y expresión de *Hev b 6* como proteína recombinante, se han logrado identificar los epítopes de células B lineales de este alérgeno; siendo estos epítopes objetivo de inmunoterapia mediante mutagénesis dirigida al sitio y así interrumpir la unión a IgE.⁴⁵ En este caso, debido a la estabilización de los enlaces disulfuro, la mutagénesis dirigida sería más directa si se destinan estratégicamente a los residuos de cisteína que evitan los puentes disulfuro, interrumpiendo los epítopes conformacionales de las células B y la anulación de la unión de IgE. Drew y colaboradores encontraron que la ruptura de los enlaces disulfuro disminuyó la reactividad de IgE y la capacidad de activación de basófilos, incluso se anuló completamente la activación de basófilos cuando se sustituyeron más de tres cisteínas.⁴⁵

Hev b 7

Es un alérgeno importante en pacientes adultos alérgicos al látex. Esta proteína, con peso molecular de 43 kDa, es similar a las patatinas: proteínas de almacenamiento de la papa y el tomate, recientemente descritas como alérgenos del tubérculo de la papa.^{30,46} Tiene identidades de secuencia del 39 al 42% con estos alérgenos de la papa.^{30,47} Hasta la fecha se han publicado 4 isoformas (*Hev b 7.01*, *Hev b 7.02*, *Hev b 7.D2*, *Hev b 7.S2*) que difieren en sus secuencias en 7 aminoácidos.⁴⁵ Así como otros alérgenos del látex, *Hev b 7* es el tercero asociado con alergias en pacientes con espina bífida,³⁰ como lo describió Wagner B y su grupo, en una población de 53 pacientes con espina bífida: 38 alérgicos al látex y 15 sensibilizados al látex; 15 (30.5%) de 38 alérgicos al látex y 2 (13%) de 15 sensibilizados al látex tuvieron IgE sérica unida a *Hev b 7*.³⁰ Ese mismo estudio informó que los niños alérgicos al látex con espina bífida fueron especialmente propensos a la sensibilización contra este alérgeno comparados con niños alérgicos al látex sin espina bífida.³⁰ Bioquímicamente, este alérgeno se ha descrito como una esterasa, cuyo comportamiento de hidrolasa es importante, al romper los enlaces en los alcoholes y los ácidos, incluso tiene importancia en procesos metabólicos y degradación de lípidos. Se ha caracterizado la estructura proteica 3D conformada por 11 cadenas alfa y 8 cadenas beta.

Aunque se ha reportado la asociación entre los alérgenos del látex y el síndrome látex-fruta, este alérgeno, en particular, no sugiere reactividad cruzada con alérgenos del aguacate ni plátano. Sin embargo, Breiteneder y colaboradores describieron que comparte similitudes de secuencia sustanciales con las patatinas de *Solanum tuberosum* y *Nicotiana tabacum*, con identidad del 43% y del 39-42%, respectivamente.⁴⁸

Hev b 8

Es un alérgeno con actividad biológica similar al de las proteínas de unión a actina. Esta función le permite unirse a la actina y afectar la estructura del citoesqueleto. En altas concentraciones, la profilina impide la polimerización de la actina, mientras que potencia a bajas concentraciones. Al unirse a PIP2, inhibe la formación de IP3 y DG (por similitud).

Su longitud es de 131 aminoácidos y peso molecular aproximado de 14 kDa. Posee una estructura tridimensional conformada por 2 hélices beta y 5 láminas alfa. En un 50% es similar a la profilina. Algunos estudios informaron que *Hev b 8* purificado natural y recombinante resultó positivo en una prueba cutánea en 15/17 de pacientes con espina bífida y en 14/14 alérgicos al látex. El 42% de los sueros de pacientes alérgicos al látex tenían títulos de IgE de clase 1 o superiores por inmunoensayo enzimático, y el 39% exhibió unión de IgE por inmunotransferencia SDS-PAGE con cualquiera de sus formas (natural o recombinante).⁴⁹

En un estudio se encontró que 12 de 50 trabajadores de la salud y 2 de 34 pacientes con espina bífida mostraron sensibilización a *Hev b 8*. Todos los pacientes manifestaron síntomas de alergia al polen o alimentos vegetales, lo que llevó a la conclusión de que la sensibilización primaria a la profilina de látex se produce, en la mayoría de los casos, a través del polen o las profilinas de los alimentos y, además, existe riesgo de que los pacientes con esta sensibilidad puedan padecer alergia al látex. Incluso se ha descrito alergia al kiwi y al aguacate en estos pacientes.⁵⁰

Hev b 9

Es un alérgeno con masa molecular de 47.9 kDa. *Hev b 9* se ha identificado por sus propiedades bioquímicas de enolasa, una enzima clave en los procesos de degradación de los carbohidratos, altamente expresada en la glucólisis y gluconeogénesis.⁵¹ De este alérgeno se conoce una isoforma reportada hasta el momento (*Hev b 9.0101*). A nivel estructural, su modelo 3D refleja hélices alfa y hebras betas, con un predominio mayor de las hélices alfa. Los análisis de secuencias de aminoácidos de *Hev b 9* muestran identidad general del 72% con la enolasa humana y aproximadamente del 60% con varias enolasas fúngicas, como los alérgenos *Alt a 5* de *Alternaria alternata* (*Alt a 5*), *Cla h 6* de *Cladosporium herbarum* (*Cla h 6*) y *Saccharomyces cerevisiae*, con identidad del 60, 62 y 60%, respectivamente. Esto sugiere reactividad cruzada con algunos alérgenos del moho.⁵¹

Los estudios de unión a IgE de *Hev b 9* recombinante (*rHev b 9*), mediante inmunotransferencia, utilizando 110 muestras de suero de pacientes alérgicos al látex, mostraron que 16 pacientes (14,5%) tuvieron unión

IgE a *rHev b 9*.⁵¹ De estos 16 pacientes, 4 eran alérgicos al moho y de ellos se observó reactividad IgE a *rHev b 9*.⁵¹ Asimismo, todos los sueros de pacientes positivos para la unión a *rHev b 9* también se evaluaron para su unión de IgE a *Alt a 5* recombinante (*rAlt a 5*) y *Cla h 6* recombinante (*rCla h 6*), y se evidenció que todos mostraron reactividad de IgE a las enolasas de moho, excepto uno.⁴⁸ Los estudios de inhibición por ELISA indicaron reactividad cruzada entre los alérgenos *rHev b 9*, *rAlt a 5* y *rCla h 6*.⁵¹ En este caso, *rHev b 9* inhibió un 19% la unión de IgE a *rAlt a 5* y un 24% a *rCla h 6*.⁴⁸ Estos datos indican que las enolasas de moho contienen varios epítomos comunes de unión a IgE, destacando que la inhibición ocurre parcialmente y sugiriendo que estas enzimas también tienen epítomos únicos.⁵¹

Hev b 10

El alérgeno *Hev b 10* corresponde a una proteína que abarca 205 residuos de aminoácidos, con un peso molecular de 22.9 kDa, y hasta el momento se han reportado 3 isoformas (*Hev b 10.0101*, *Hev b 10.0102* y *Hev b 10.0103*).^{52,53} Se ha caracterizado bioquímicamente como una superóxido dismutasa dependiente de manganeso (MnSOD), enzima involucrada en los mecanismos de defensa contra especies reactivas de oxígeno, luego de catalizar la conversión de aniones superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno.⁵² Es decir, destruye los radicales de anión superóxido, que normalmente se producen dentro de las células y son tóxicos para los sistemas biológicos.^{52,53} La estructura 3D consta, predominantemente, de hélices alfa (6 hélices alfa y 3 hebras beta).⁵³ Los estudios de unión a IgE mediante inmunotransferencia, efectuados en 21 pacientes, demostraron reactividad relativamente baja, porque que el suero de 7 casos se unió a IgE, entre los que se incluyen pacientes alérgicos al látex y al moho.⁵² Se clasifica como un alérgeno menor de *Hevea brasiliensis*.⁵² *Hev b 10* muestra reactividad cruzada con el alérgeno *Asp 6* de *Aspergillus fumigatus* (*Asp f 6*), las MnSOD humana y las MnSOD de pistacho.^{52,54} Wagner y su grupo informaron que, al comparar la secuencia de aminoácidos de *Hev b 10* con *Asp f 6* y MnSOD humana, existe identidad general del 48.5% con *A. fumigatus* y del 58.3% con MnSOD humana; incluso se evidenció que los pacientes sensibilizados a *Hev b 10* también reconocían a *Asp f 6* y MnSOD en un 32 y 56%, respectivamente.⁵² Estos resultados indican que *Hev b*

10 y las MnSOD comparten epítopes de unión a IgE, y lo colocan en el grupo de “látex-moho”, debido a su reactividad cruzada con *Asp f 6*.⁵² La reactividad cruzada con MnSOD de pistacho se debe a la homología de secuencia con *Hev b 10*, con el que comparten al menos 62 aminoácidos idénticos.⁵⁴ El alérgeno *Hev b 10* se ha estudiado en su forma recombinante, como una proteína de fusión a maltosa (MBP), y ha demostrado una frecuencia de reactividad IgE del 9.5% en pacientes sensibilizados a *Hevea brasiliensis*. Estos hallazgos se obtuvieron mediante la técnica de ELISA; sin embargo, el immunoblotting confirmó dicha prevalencia.⁵⁵ Mediante la prueba de alergoabsorción enzimática (EAST) con sueros de 20 trabajadores de la salud y 20 niños sensibles con espina bífida, ambos grupos con alergia al látex, se evidenció que solo dos sueros de los pacientes con espina bífida mostraron anticuerpos IgE específicos contra MnSOD de látex recombinante.⁵⁵ Además, la unión específica de IgE a la proteína MnSOD se confirmó mediante inmunotransferencia, para un suero usando MBP-MnSOD como antígeno y MBP como control.⁵² Este paciente resultó con anticuerpos IgE para el látex y *A. fumigatus*, por lo que puede excluirse que la unión se deba a la reactividad cruzada entre *Hev b 10* y MnSOD de *A. fumigatus*.⁵⁵ A pesar de la baja reactividad IgE, los estudios acerca de *Hev b 10* recombinante deben determinar los epítopes implicados en la sensibilización, así como el porcentaje de activación de basófilos y mastocitos.

Hev b 11

También conocido como quitinasa tipo I, *Hev b 11* se identificó mediante bibliotecas de ADNc, con peso molecular de 33 kDa.⁵⁶ Este alérgeno muestra un 70% de identidad con la secuencia de aminoácidos de la endoquitinasa del aguacate y 58% con el dominio de heveína de *Hev b 6*, con el que muestra una baja reactividad cruzada; además, se ha reportado hasta un 70% de similitud con alérgenos como *Pers a 1*, de la fuente alérgica *Persea americana*, comúnmente conocido como aguacate.^{56,57} *Hev b 11* tiene una frecuencia de reactividad IgE reportada del 29%, y se considera un alérgeno de baja prevalencia.⁵⁸ Las quitinasas se han caracterizado como alérgenos de plantas y alimentos, con gran interés médico por su participación en las respuestas alérgicas y sensibilización a alimentos,^{59,60} por lo que, aunque en *Hev b 11* sea de baja frecuencia de reactividad IgE, la posibilidad de reactividad cruza-

da con alimentos lo convierte en un alérgeno de interés médico.

Hev b 12

Este grupo de alérgenos tiene propiedades bioquímicas en el transporte de lípidos de bajo peso molecular (LTP por sus siglas en inglés). Las LTP son ampliamente conocidas como alérgenos importantes en frutas aptas para el consumo humano, y muestran homología estructural, altamente conservada, relacionada con gran capacidad de reactividad cruzada.⁶¹ Se ha clonado y expresado como una proteína recombinante, con bajo peso molecular de 9.3, kDa; representa el alérgeno de *H. brasiliensis* más pequeño, y muestra una frecuencia de reactividad IgE del 24%.^{62,63} Algunos estudios sugieren que *Hev b 12* expresa reactividad IgE baja en frecuencia y en intensidad, como resultado de la reactividad cruzada con otros alérgenos de propiedades bioquímicas similares: *Pru p 3*, *Cor a 8* y *Pru av 3*.⁶³ Entre estos alérgenos se comparten epítopes conservados, que solo difieren en un residuo de aminoácidos, por ejemplo: entre *Hev b 12* y *Pru p 3* se conserva la secuencia 71 a 80 (GKCGVSIPLYK), y difieren solo en la posición de aminoácido 76, donde una S (serina) se reemplaza por un residuo N (asparagina) en *Hev b 12*.⁶³ Los estudios con el alérgeno *Cor a 8* muestran que se comparte identidad del 100% en las secuencias de aminoácidos para ciertos epítopes.⁶³ Éstos son los alérgenos homólogos a *Hev b 12* clínicamente más relevantes en la respuesta alérgica y manifestación de síntomas a este tipo de proteínas alérgicas.⁶³ Estos resultados indican que su aplicación en el diagnóstico de alergia al látex es limitada, pues algunos reportes indican que no se ha detectado IgE en ningún paciente sensibilizado a *H. brasiliensis*.⁶⁴ Sin embargo, se requieren más estudios al respecto, porque existe controversia con hallazgos realizados por Faber y sus colaboradores, quienes determinaron mediante pruebas de activación de basófilos y otras, que *Hev b 12* tienen relevancia clínica en la respuesta a alérgenos del grupo de lípidos de bajo peso molecular.⁶⁵

Hev b 13

Este alérgeno pertenece al grupo de las esterasas lipolíticas, con peso molecular de 43 kDa.⁶⁶ A nivel estructural muestra el clásico plegamiento de este grupo de proteínas, un haz central de cinco hebras beta parale-

las rodeadas por cinco hélices alfa asociadas con dos segmentos de hélice alfa más cortos. Se han mapeado hasta ocho epítopes de unión a IgE de tipo lineal. Una característica particular de estos epítopes es que todos se encuentran expuestos en la superficie.⁶⁷ Aunque se considera un alérgeno mayor de *Hevea brasiliensis*, pues se ha reportado que el 50% de los sujetos sensibilizados a esta fuente presentan IgE a Hev b 13, algunos estudios no coinciden con esta idea. Esto se debe a que cuando se ha estudiado la unión de IgE al alérgeno altamente purificado solo se detecta un 27% de frecuencia de IgE.²⁹ Aunque es un alérgeno relacionado con unión a carbohidratos, su alergenicidad no depende de este tipo de asociación. En conjunto con el alérgeno *Hev b 5*, el *Hev b 13* se ha estudiado como potencial marcador para el riesgo de alergenicidad de productos derivados del látex (guantes).¹⁷ Las razones para la discrepancia entre las frecuencias de reactividad IgE se desconocen, aunque ponen de relieve la importancia de refinar el diagnóstico basado en componentes, pueden haber variaciones en las estimaciones de este tipo de alergias. Finalmente, este alérgeno está implicado en la sensibilización al látex en trabajadores de esta industria, donde más del 56% de expresa IgE a *Hev b 13*.³⁶

El estudio y caracterización de *Hev b 13* no se limita solo a la respuesta alérgica, también se ha sugerido un papel preponderante en la respuesta antiinflamatoria, porque su aplicación en modelos murinos ha mostrado reducción de la artritis.⁶⁸ Incluso se han reportado propiedades similares en estudios experimentales con la colitis.⁶⁹

Hev b 14

Hev b 14, también conocido como hevamina o quitinasas, es un alérgeno menor del árbol de caucho, que cuenta con una sola isoforma (Hev b 14.0101) y peso molecular de 22.164 Da.⁵³ Biológicamente tiene función de quitinasas y en su estructura tridimensional consta de 9 hélices alfa y 5 hebras beta. Aunque su relevancia clínica es desconocida, en el año 2010, el estudio de Lee y colaboradores demostró que la hevamina y *Hev b 1* son los principales alérgenos del látex en Taiwán.²³ Con la participación de 12 sujetos alérgicos y 5 no alérgicos, se identificó mediante ELISA la prevalencia de reactividad IgE a *Hev b 1* recombinante (rHev b 1) y hevamina recombinante (rhevamina), del 92 (11/12) y 67% (8/12), respectivamente.²³

De igual forma, se encontró que las concentraciones de *Hev b 1* y hevamina fueron de 0.60 a 7.76 µg/g y de 0.07 a 2.94 µg/g, lo que correspondió a 5-73% y 0.5-8.5% del total extraíble del contenido de proteína en extractos de guantes NRL, respectivamente.⁷⁰ Estos datos sugieren que *Hev b 1* y hevamina son mejores indicadores de alergenicidad que el contenido total de proteínas extraíbles *in vivo* en Taiwán).

Hev b 15

Aunque su relevancia clínica y alergenicidad es desconocida, se sabe que junto con *Hev b 14* es un alérgeno menor de *Hevea brasiliensis*, comúnmente llamado inhibidor de la serina proteasa, con fuerte acción inhibidora en la subtilisina A y débilmente en la tripsina.⁵³ Tridimensionalmente, su estructura consta de 2 cadenas alfa y 1 cadena beta. Además, tiene una única isoforma conocida (Hev b 15.0101) y peso molecular de 7.489 Da.⁵³

CONCLUSIONES

Desde el punto de vista clínico, *Hevea brasiliensis* es una fuente alérgica importante, sobre todo como un alérgeno clave en medicina ocupacional, con múltiples vías de exposición (cutánea y respiratoria). Esto hace que las manifestaciones alérgicas varíen desde reacciones cutáneas hasta respiratorias, incluso desenlaces mortales, como anafilaxia. Los alérgenos más importantes de esta fuente tienen naturaleza bioquímica y estructural amplia, y muestran similitud estructural y reactividad cruzada con otras fuentes comunes y ubicuas (frutas e insectos), lo que resalta su relevancia como sensibilizante primario.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

No hay financiamiento que declarar.

REFERENCIAS

1. Venkatachalam P, Jayashree R, Rekha K, Sushmakumari S, et al. Rubber Tree (*Hevea brasiliensis* Muell. Arg). *Methods Mol Biol.* 2006; 344: 153-64.



2. Guerra NB, Sant'Ana Pegorin G, Boratto MH, de Barros NR, et al. Biomedical applications of natural rubber latex from the rubber tree *Hevea brasiliensis*. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021; 126: 112126.
3. Nguyen K, Kohli A. *Latex Allergy*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
4. Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, Bubel P, Böing S, et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI), Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pulmonology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pneumologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP), Professional Association of German Dermatologists (BVDD). *Allergol Select*. 2022; 6: 167-232.
5. Cabañes N, Igea JM, de la Hoz B, Agustín P, et al. Latex allergy: Position Paper. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22 (5): 313-30.
6. Vandenplas O, Froidure A, Meurer U, Rihs HP, et al. The role of allergen components for the diagnosis of latex-induced occupational asthma. *Allergy*. 2016; 71 (6): 840-9.
7. Nucera E, Mezzacappa S, Buonomo A, Centrone M, et al. Latex immunotherapy: evidence of effectiveness. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018; 35 (2): 145-50.
8. Parisi CAS, Kelly KJ, Ansotegui IJ, Gonzalez-Díaz SN, et al. Update on latex allergy: New insights into an old problem. *World Allergy Organ J*. 2021; 14 (8): 100569.
9. De Queiroz M, Combet S, Bérard J, Pouyau A, et al. Latex allergy in children: modalities and prevention. *Paediatr Anaesth*. 2009; 19 (4): 313-9.
10. Srinivasan R, Karaoz U, Volegova M, MacKichan J, et al. Use of 16S rRNA gene for identification of a broad range of clinically relevant bacterial pathogens. *PLoS One*. 2015; 10 (2): e0117617.
11. Taylor JS, Erkek E. Latex allergy: diagnosis and management. *Dermatol Ther*. 2004; 17 (4): 289-301.
12. Pollart SM, Warniment C, Mori T. Latex allergy. *Am Fam Physician*. 2009; 80 (12): 1413-8.
13. Raulf M. Current state of occupational latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020; 20 (2): 112-6.
14. Buyukozturk S, Gelincik A, Ozşeker F, Colakoğlu B, et al. Latex sublingual immunotherapy: can its safety be predicted? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 104 (4): 339-42.
15. Poulos LM, O'Meara TJ, Hamilton RG, Tovey ER. Inhaled latex allergen (Hev b 1). *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109 (4): 701-6.
16. Chardin H, Chen Z, Raulf-Heimsoth M, Mayer C, et al. Identification of Hev b1 in natural latex mattresses. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000; 121 (3): 211-4.
17. Yeang HY, Arif SA, Raulf-Heimsoth M, Loke YH, et al. Hev b 5 and Hev b 13 as allergen markers to estimate the allergenic potency of latex gloves. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114 (3): 593-8.
18. Banerjee B, Kanitpong K, Fink JN, Zussman M, et al. Unique and shared IgE epitopes of Hev b 1 and Hev b 3 in latex allergy. *Mol Immunol*. 2000; 37 (12-13): 789-98.
19. Chen Z, Van Kampen V, Raulf-Heimsoth M, Baur X. Allergenic and antigenic determinants of latex allergen Hev b 1: peptide mapping of epitopes recognized by human, murine and rabbit antibodies. *Clin Exp Allergy*. 1996; 26 (4): 406-15.
20. Wagner B, Krebitz M, Buck D, Niggemann B, et al. Cloning, expression, and characterization of recombinant Hev b 3, a *Hevea brasiliensis* protein associated with latex allergy in patients with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104 (5): 1084-92.
21. Chen Z, Cremer R, Posch A, Raulf-Heimsoth M, et al. On the allergenicity of Hev b 1 among health care workers and patients with spina bifida allergic to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100 (5): 684-93.
22. Rihs HP, Chen Z, Schumacher S, Rozynek P, et al. Recombinant Hev b 1: large-scale production and immunological characterization. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30 (9): 1285-92.
23. Lee MF, Chen YH, Lin HC, Wang HL, et al. Identification of heveamine and heve B 1 as major latex allergens in Taiwan. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006; 139 (1): 38-44.
24. Hufnagl K, Wagner B, Winkler B, Baier K, et al. Induction of mucosal tolerance with recombinant Hev b 1 and recombinant Hev b 3 for prevention of latex allergy in BALB/c mice. *Clin Exp Immunol*. 2003; 133 (2): 170-6.
25. Rodríguez-Romero A, Hernández-Santoyo A, Fuentes-Silva D, Palomares LA, et al. Structural analysis of the endogenous glycoallergen Hev b 2 (endo- β -1,3-glucanase) from *Hevea brasiliensis* and its recognition by human basophils. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2014; 70 (Pt 2): 329-41.
26. Jiménez-Carrillo CE, Piña-Ramos KM, Meza-Arrayales C, Villaruel-Flores KP, et al. [Latex allergy: therapeutic options]. *Rev Alerg Mex*. 2022; 69: Suppl 1: s55-s68.
27. Yagami T, Sato M, Nakamura A, Komiyama T, et al. Plant defense-related enzymes as latex antigens. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101 (3): 379-85.

28. Yagami T, Osuna H, Kouno M, Haishima Y, et al. Significance of carbohydrate epitopes in a latex allergen with beta-1,3-glucanase activity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002; 129 (1): 27-37.
29. Palosuo T, Lehto M, Kotovuori A, Kalkkinen N, et al. Latex allergy: low prevalence of immunoglobulin E to highly purified proteins Hev b 2 and Hev b 13. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37 (10): 1502-11.
30. Wagner B, Buck D, Hafner C, Sowka S, et al. Hev b 7 is a *Hevea brasiliensis* protein associated with latex allergy in children with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108 (4): 621-7.
31. Bohle B, Wagner B, Vollmann U, Buck D, et al. Characterization of T cell responses to Hev b 3, an allergen associated with latex allergy in spina bifida patients. *J Immunol.* 2000; 164 (8): 4393-8.
32. Kurup VP, Yeang HY, Sussman GL, Bansal NK, et al. Detection of immunoglobulin antibodies in the sera of patients using purified latex allergens. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30 (3): 359-69.
33. Sunderasan E, Bahari A, Arif SA, Zainal Z, et al. Molecular cloning and immunoglobulin E reactivity of a natural rubber latex lecithinase homologue, the major allergenic component of Hev b 4. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35 (11): 1490-5.
34. Kolarich D, Altmann F, Sunderasan E. Structural analysis of the glycoprotein allergen Hev b 4 from natural rubber latex by mass spectrometry. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1760 (4): 715-20.
35. Malik A, Arif SA, Ahmad S, Sunderasan E. A molecular and in silico characterization of Hev b 4, a glycosylated latex allergen. *Int J Biol Macromol.* 2008; 42 (2): 185-90.
36. Bernstein DI, Biagini RE, Karnani R, Hamilton R, et al. In vivo sensitization to purified *Hevea brasiliensis* proteins in health care workers sensitized to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111 (3): 610-6.
37. Beezhold DH, Hickey VL, Sussman GL. Mutational analysis of the IgE epitopes in the latex allergen Hev b 5. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107 (6): 1069-76.
38. Akasawa A, Hsieh LS, Martin BM, Liu T, et al. A novel acidic allergen, Hev b 5, in latex. Purification, cloning and characterization. *J Biol Chem.* 1996; 271 (41): 25389-93.
39. Slater JE, Vedvick T, Arthur-Smith A, Trybul DE, et al. Identification, cloning, and sequence of a major allergen (Hev b 5) from natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *J Biol Chem.* 1996; 271 (41): 25394-9.
40. de Silva HD, Sutherland MF, Suphioglu C, McLellan SC, et al. Human T-cell epitopes of the latex allergen Hev b 5 in health care workers. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105 (5): 1017-24.
41. Beezhold DH, Hickey VL, Slater JE, Sussman GL. Human IgE-binding epitopes of the latex allergen Hev b 5. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103 (6): 1166-72.
42. Yagami A, Suzuki K, Saito H, Matsunaga K. Hev B 6.02 is the most important allergen in health care workers sensitized occupationally by natural rubber latex gloves. *Allergol Int.* 2009; 58 (3): 347-55.
43. Galicia C, Mendoza-Hernández G, Rodríguez-Romero A. Impact of the vulcanization process on the structural characteristics and IgE recognition of two allergens, Hev b 2 and Hev b 6.02, extracted from latex surgical gloves. *Mol Immunol.* 2015; 65 (2): 250-8.
44. de Silva HD, Gardner LM, Drew AC, Beezhold DH, et al. The hevein domain of the major latex-glove allergen Hev b 6.01 contains dominant T cell reactive sites. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34 (4): 611-8.
45. Drew AC, Eusebius NP, Kenins L, de Silva HD, et al. Hypoallergenic variants of the major latex allergen Hev b 6.01 retaining human T lymphocyte reactivity. *J Immunol.* 2004; 173 (9): 5872-9.
46. Breiteneder H, Sowka S, Wagner S, Krebitz M, et al. Cloning of the patatin-like latex allergen Hev b 7, its expression in the yeast *Pichia pastoris* and its immunological characterization. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999; 118 (2-4): 309-10.
47. Sowka S, Hafner C, Radauer C, Focke M, et al. Molecular and immunologic characterization of new isoforms of the *Hevea brasiliensis* latex allergen hev b 7: evidence of no cross-reactivity between hev b 7 isoforms and potato patatin and proteins from avocado and banana. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104 (6): 1302-10.
48. Lehto M, Kotovuori A, Palosuo K, Varjonen E, et al. Hev b 6.01 and Hev b 5 induce pro-inflammatory cytokines and chemokines from peripheral blood mononuclear cells in latex allergy. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37 (1): 133-40.
49. Nieto A, Mazón A, Boquete M, Carballada F, et al. Assessment of profilin as an allergen for latex-sensitized patients. *Allergy.* 2002; 57 (9): 776-84.
50. Ganglberger E, Radauer C, Wagner S, Ríordáin G, et al. Hev b 8, the *Hevea brasiliensis* latex profilin, is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001; 125 (3): 216-27.
51. Wagner S, Breiteneder H, Simon-Nobbe B, Susani M, et al. Hev b 9, an enolase and a new cross-reactive allergen from *hevea* latex and molds. Purification, characterization, cloning and expression. *Eur J Biochem.* 2000; 267 (24): 7006-14.
52. Wagner S, Sowka S, Mayer C, Cramer R, et al. Identification of a *Hevea brasiliensis* latex manganese superoxide dismutase (Hev b 10) as a cross-reactive allergen. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001; 125 (2): 120-7.
53. Apweiler R, Bairoch A, Wu CH, Barker WC, et al. UniProt: the Universal Protein knowledgebase. *Nucleic Acids Res.* 2004; 32 (Database issue): D115-9.

54. Noorbakhsh R, Mortazavi SA, Sankian M, Shahidi F, et al. Cloning, expression, characterization, and computational approach for cross-reactivity prediction of manganese superoxide dismutase allergen from pistachio nut. *Allergol Int.* 2010; 59 (3): 295-304.
55. Rihs HP, Chen Z, Rozynek P, Cremer R. Allergenicity of rHev b 10 (manganese-superoxide dismutase). *Allergy.* 2001; 56 (1): 85-6.
56. O'Riordain G, Radauer C, Hoffmann-Sommergruber K, Adhami F, et al. Cloning and molecular characterization of the Hevea brasiliensis allergen Hev b 11, a class I chitinase. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32 (3): 455-62.
57. Mishra A, Gaur SN, Singh BP, Arora N. In silico assessment of the potential allergenicity of transgenes used for the development of GM food crops. *Food Chem Toxicol.* 2012; 50 (5): 1334-9.
58. Rihs HP, Dumont B, Rozynek P, Lundberg M, et al. Molecular cloning, purification, and IgE-binding of a recombinant class I chitinase from Hevea brasiliensis leaves (rHev b 11.0102). *Allergy.* 2003; 58 (3): 246-51.
59. Volpicella M, Leoni C, Fanizza I, Placido A, et al. Overview of plant chitinases identified as food allergens. *J Agric Food Chem.* 2014; 62 (25): 5734-42.
60. Leoni C, Volpicella M, Dileo M, Gattulli BAR, et al. Chitinases as Food Allergens. *Molecules.* 2019; 24 (11).
61. San Bartolomé C, Oeo-Santos C, San Segundo-Acosta P, Muñoz-Cano R, et al. Epitope Mapping of Allergenic Lipid Transfer Proteins. *Methods Mol Biol.* 2021; 2344: 107-17.
62. Beezhold DH, Hickey VL, Kostyal DA, Puhl H, et al. Lipid transfer protein from Hevea brasiliensis (Hev b 12), a cross-reactive latex protein. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90 (4): 439-45.
63. Rihs HP, Ruëff F, Lundberg M, Rozynek P, et al. Relevance of the recombinant lipid transfer protein of Hevea brasiliensis: IgE-binding reactivity in fruit-allergic adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97 (5): 643-9.
64. Pamies R, Oliver F, Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, et al. No rHev b 12-specific IgE-response in children sensitized to natural rubber latex. *Allergy.* 2005; 60 (5): 709-10.
65. Faber MA, Sabato V, Bridts CH, Nayak A, et al. Clinical relevance of the Hevea brasiliensis lipid transfer protein Hev b 12. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (6): 1645-8.
66. Arif SA, Hamilton RG, Yusof F, Chew NP, et al. Isolation and characterization of the early nodule-specific protein homologue (Hev b 13), an allergenic lipolytic esterase from Hevea brasiliensis latex. *J Biol Chem.* 2004; 279 (23): 23933-41.
67. Rougé P, Culerrier R, Campistron M, Granier C, et al. Allergenicity of Hev b 13, a major esterase allergen in natural rubber latex (Hevea brasiliensis) allergy, does not only depend on its carbohydrate moiety. *Mol Immunol.* 2010; 47 (4): 871-7.
68. De Bortoli Teixeira L, Aguillar Epifânio VL, Lachat JJ, Tiraboschi Foss N, et al. Oral treatment with Hev b 13 prevents experimental arthritis in mice. *Clin Exp Immunol.* 2012; 168 (3): 285-90.
69. Teixeira LB, Epifânio VL, Lachat JJ, Foss NT, et al. Oral treatment with Hev b 13 ameliorates experimental colitis in mice. *Clin Exp Immunol.* 2012; 169 (1): 27-32.
70. Lee MF, Wang NM, Han JL, Lin SJ, et al. Estimating allergenicity of latex gloves using Hev b 1 and heveamine. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20 (6): 499-505.

Desensibilización a deferasirox en una paciente con hemocromatosis. Reporte de un caso

Desensitization to deferasirox in a patient with hemochromatosis. Case report.

Nadia Karina Aguilar-Hinojosa,¹ Evelyn Itzamara Figueroa-Saavedra²

¹ Adscrita al servicio de Alergología.

² Residente de cuarto año de Medicina Interna, servicio de Alergología. Hospital General Regional 1 Lic. Ignacio García Téllez, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, Yucatán.

Correspondencia

Nadia Karina Aguilar Hinojosa
nadiaaguilarhino@hotmail.com
Evelyn Itzamara Figueroa Saavedra
evefigsaa@gmail.com

Recibido: 13-05-2023

Aceptado: 05-06-2023

Publicado: 21-08-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1256

ORCID

Nadia Karina Aguilar Hinojosa
0000-0002-6765-5074
Evelyn Itzamara Figueroa Saavedra
0009-0001-1493-0220

Resumen

Antecedentes: Deferasirox es un quelante de hierro activo, indicado en el tratamiento de pacientes con hemocromatosis; sin embargo, se ha informado que el 28% de los casos puede tener reacciones adversas al fármaco. El protocolo de desensibilización para deferasirox puede ser útil cuando no se dispone de opciones terapéuticas adicionales.

Reporte de caso: Paciente femenina de 52 años, con diagnóstico de hemocromatosis, quien luego de practicarle una flebotomía se observó poca respuesta y tolerancia al tratamiento, por lo que se decidió indicar deferasirox (500 mg/día), manifestando un cuadro de urticaria y angioedema en la tercera toma. Se decidió hospitalizarla para implementar el protocolo de desensibilización con una dosis inicial de 0.6 mg, con incremento gradual hasta llegar, al tercer día, a una dosis de mantenimiento de 500 mg/día.

Conclusiones: El protocolo de desensibilización rápida con deferasirox es útil cuando no se obtiene respuesta satisfactoria con la flebotomía o no se dispone opciones de tratamiento alternativas.

Palabras clave: Deferasirox; hemocromatosis; alergia; desensibilización.

Abstract

Background: Deferasirox is an active iron chelator, used in the treatment of iron overload such as hemochromatosis. Up to 28% may present adverse reactions to said drug. A desensitization protocol for this drug may be useful when there are no other therapeutic options.

Case report: A 52-year-old female with a diagnosis of hemochromatosis who began treatment with phlebotomy, poor response and tolerance, so it was decided to treat with deferasirox 500 mg daily, presenting symptoms of urticaria and angioedema on the third dose. Hospitalization was decided for a desensitization protocol with an initial dose of 0.6mg with a gradual increase in the dose, reaching a maintenance dose of 500 mg per day on the third day.

Conclusion: The rapid desensitization protocol for Deferasirox is useful when there is no response or therapeutic alternative.

Key words: Deferasirox; Hemochromatosis; Desensitization; Allergy.

ANTECEDENTES

Deferasirox es un quelante de hierro activo, administrado por vía oral, con una selectividad por el hierro férrico Fe^{3+} , aprobado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro, debido a múltiples transfusiones sanguíneas o síndromes de talasemia no dependientes de transfusiones.¹

Las reacciones adversas más frecuentes son alteraciones gastrointestinales y erupción cutánea; suelen ser transitorias y no duran más de una semana. Los eventos adversos graves son hemorragia gastrointestinal, toxicidad renal y hepática.²

La hemocromatosis es un trastorno genético en el que la absorción intestinal descontrolada de hierro puede conducir a una sobrecarga progresiva y generar complicaciones potencialmente mortales.³ El tratamiento de primera línea consiste en flebotomía, pero en pacientes intolerantes o en quienes está contraindicada la flebotomía pueden indicarse los quelantes de hierro como opción alternativa.⁴

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 52 años, que inició su padecimiento con astenia, adinamia y prurito generalizado de 6 meses de evolución. La citometría hemática reportó: ferritina de 1186 ng/mL, transferrina de 204 mg/dL, saturación de transferrina 50% y hierro de 154 mcg/dL. Fue valorada por personal del servicio de Hematología, quienes establecieron el diagnóstico sugerente de hemocromatosis. En la resonancia magnética de hígado se observó disminución en la intensidad hepática en secuencias de relajación. El aspirado de médula ósea, con tinción de Pearls, informó incremento en las reservas de hierro; células mieloides y sideroblastos abundantes.

Se inició tratamiento con flebotomía, pero al no obtener las concentraciones esperadas de ferritina y debido al difícil acceso venoso se indicó deferasirox, en dosis de 500 mg/día. Después de la segunda dosis manifestó urticaria y en la tercera edema laríngeo, por lo que requirió hospitalización. Con la sospecha de alergia al fármaco fue enviada al servicio de Alergología, donde le practicaron una prueba cutánea para deferasirox (**Figura 1**), con resultado positivo (3 mm con control

negativo en 0 y positivo con histamina 5 mm). Se hospitalizó a la paciente para realizar el protocolo de desensibilización de 12 pasos (**Cuadro 1**), para una dosis terapéutica de 1500 mg/día (**Cuadro 2**). El protocolo de desensibilización tuvo una duración de 3 días: en el primero se administraron 7.5 mg, en el segundo 30 mg (con la que manifestó eritema en el cuello y abdomen, edema en la cara y prurito, por lo que se prescribieron: antihistamínico y corticosteroide por vía intravenosa, con adecuada respuesta de la reacción alérgica) y en el tercero, luego de aplicar 450 mg, manifestó prurito, por lo que se indicó un antihistamínico y al llegar a 750 mg tuvo urticaria, por lo que se decidió mantener una dosis de 450 mg.

La paciente continuó en tratamiento de forma ambulatoria, con 500 mg/24 h, y después de un mes reportó aumento de la concentración de enzimas hepáticas (tres veces su valor de referencia). Con base en lo anterior se decidió disminuir la dosis a 250 mg/día, con lo que se logró normalizar la concentración de las enzimas hepáticas y reducir la ferritina al mes de tratamiento. Se indicó continuar con dosis de 250 mg/día durante cinco meses, llegando a una concentración de ferritina 28 ng/mL.



Figura 1. Prueba cutánea para desensibilización a deferasirox.

Cuadro 1. Protocolo de 12 pasos para desensibilización a deferasirox

Días	Pa-sos	Dilución	mL	mg	Dosis acumulada
Dia 1	1	1	2	0.06	0.06 mg
	2	1	3	0.09	0.15 mg
	3	2	3.5	0.525	0.675 mg
	4	2	7	1.05	1.725 mg
	5	3	2	3	4.725 mg
	6	3	5	7.5	12.225 mg
Dia 2	7	4	1	15	27.225 mg
	8	4	2	30	57.225 mg
	9	4	5	75	132.225 mg
Dia 3	10	0	1	150	282.225 mg
	11	0	3	450	732.225 mg
	12	0	5	750	1482.225 mg

Cuadro 2. Diluciones de deferasirox

Dilución	Suero (mL)	Dosis (mg)	Concentración
0	10 mL	1500 mg	150
1	5 mL	0.15 mg	0.03
2	10 mL	1.5 mg	0.15
3	10 mL	15 mg	1.5
4	10 mL	150 mg	15

DISCUSIÓN

La hemocromatosis es la sobrecarga sistémica de hierro de origen genético, causada por la deficiencia de la hormona hepcidina, que inhibe la absorción del hierro en el duodeno y su liberación por los macrófagos en el bazo, implicados en el reciclaje del hierro de los eritrocitos senescentes.^{3,5} Los defectos moleculares que causan la deficiencia de hepcidina provocan absorción intestinal descontrolada de hierro, con acumulación progresiva en los tejidos, asociado con alto riesgo de artritis, fibrosis hepática y carcinoma hepatocelular.^{3,6}

Suele aparecer entre los 40 y 50 años, y afectar principalmente a mujeres; el inicio de los síntomas es inespecífico, pero puede incluir: fatiga crónica, dolor abdominal, hiperpigmentación cutánea, artropatías, diabetes mellitus, hepatomegalia y cirrosis cuando la ferritina sérica es mayor de 1000 ng/mL.⁶

La paciente del caso aquí expuesto inició con síntomas a los 51 años, principalmente fatiga, que suele acom-

pañarse con concentraciones séricas de ferritina superiores a 1000 ng/mL.⁶

El diagnóstico de hemocromatosis se establece con la demostración de homocigosis p.Cys282Tyr, concentraciones elevadas de ferritina y saturación sérica de transferrina > 45%.³ En el caso de la paciente no fue posible la determinación genética.

El tratamiento de elección consiste en flebotomía. La quelación de hierro es un tratamiento de segunda línea, indicado en pacientes con venas inaccesibles, anemia concomitante, sobrecarga de hierro cardiaco y fobia a las agujas.^{4,6}

En la actualidad existen tres quelantes de hierro: deferoxamina, deferipona y deferasirox. Este último suele indicarse por su facilidad de administración, buena tolerancia, y eficacia y seguridad a largo plazo.

A nuestra paciente se le prescribió un quelante de hierro, porque no toleró las flebotomías y las concentraciones de ferritina continuaban arriba de 1000 ng/dL. Después de manifestar la reacción medicamentosa con deferasirox y debido al riesgo de complicaciones por los altos valores de ferritina, se decidió su hospitalización para iniciar el protocolo de desensibilización.

Existen pocos casos publicados acerca de la desensibilización con deferasirox. El protocolo de Brunner y White (llevado a cabo en un paciente de 17 años con leucemia linfocítica aguda y sobrecarga de hierro debido a transfusiones, quien manifestó erupción pruriginosa con dosis de 1000 mg de deferasirox) inició con una dosis de 0.05 mg y se duplicó cada 3 a 4 días; al llegar a 500 mg su paciente manifestó prurito, por lo que decidieron aumentar la dosis a un intervalo más lento, llegando a la dosis total de 2000 mg en tres meses. En nuestro caso se decidió un protocolo lento y conservador, en un entorno ambulatorio.⁷

En cambio, en el protocolo de Sompornrattanaphan y su grupo, la desensibilización se llevó a cabo en dos días, en una paciente de 50 años con β -talasemia y hemocromatosis. Durante el seguimiento, luego de recibir 1000 mg de deferasirox manifestó prurito. La dosis inicial fue de 1 mg, seguida de 10, 100 y 250 mg; posterior a 250 mg se indicó con intervalo de 1 hora, y al llegar a una dosis acumulada de 611 mg tuvo erupción

popular, y al segundo día se inició con 250 mg, seguido de 500 y 250 mg, logrando una dosis acumulada de 1000 mg/día. En este caso se recibió una dosis inicial alta.⁸

En una serie de casos de tres pacientes con reacción cutánea a deferasirox, se inició con 1.25 mg, alcanzando una dosis de 62.5 mg en el día 18; posteriormente se aumentó a 125 mg/día cada semana hasta llegar a la dosis deseada de 1500 mg/día en dos pacientes y 150 mg/día en un paciente.⁹

En nuestro caso se llevó a cabo el procedimiento en tres días, el primero inició con 0.06 mg y fue aumentando cada 30 minutos hasta llegar a 7.5 mg; en el segundo se inició con 15 mg, y al administrar 30 mg manifestó eritema en el cuello y el abdomen, edema en la cara y prurito, por lo que se prescribió hidrocortisona 100 mg, difenhidramina 2.5 mL y epinastina 20 mg, con lo que desaparecieron los síntomas; posteriormente se indicaron 75 mg de deferasirox sin mostrar reacciones adversas. El tercer día se inició con 150 mg y al llegar a 450 mg tuvo prurito, por lo que se indicó nuevamente hidrocortisona 100 mg y difenhidramina 2.5 mL, y al llegar a 750 mg persistió la urticaria. Se alcanzó la dosis deseada de 450 mg/día sin manifestar reacciones adversas.

En los protocolos de desensibilización reportados se informa uno lento, con inicio a dosis bajas, y otro rápido con inicio a dosis altas. En nuestro caso se indicó un protocolo rápido, con duración de tres días, que inició con dosis baja por el antecedente de edema laríngeo, aunque se ha visto que en casos de reacción leve no es necesario iniciar con dosis bajas. Esto demuestra que la desensibilización graduada debe adaptarse individualmente, basándose en el estado de los pacientes y el antecedente de la reacción inicial.

CONCLUSIONES

Existen pocos casos publicados de desensibilización a deferasirox en todo el mundo y en México no se encuentra ninguno documentado; por lo tanto, este caso

ofrece un precedente para estudios futuros relacionados con este tipo de reacción. Los procedimientos de desensibilización pueden efectuarse en pocos días, tomando en cuenta la vida media del fármaco, posología, necesidad de efecto terapéutico y tolerancia del paciente. El protocolo de desensibilización establecido en este caso fue exitoso, por lo que es importante documentar la experiencia y llevar a cabo más estudios, que funcionen de modelo para nuevos casos.

REFERENCIAS

1. Exjade (deferasirox) [información de prescripción]. East Hanover, Nueva Jersey: Novartis Pharmaceuticals Corporation; julio de 2020
2. Jadenu (deferasirox) [información de prescripción]. East Hanover, Nueva Jersey: Novartis Pharmaceuticals Corporation; julio de 2020.
3. Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood*. 2022; 139 (20): 3018-3029. DOI: 10.1182/blood.2021011338
4. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol*. 2022; 77 (2): 479-502. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.033
5. Alvarenga AM, Brissot P, Santos PCJL. Haemochromatosis revisited. *World J Hepatol*. 2022; 14 (11): 1931-1939. DOI: 10.4254/wjh.v14.i11.1931
6. Olynyk JK, Ramm GA. Hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2022; 387 (23): 2159-2170. DOI: 10.1056/NEJMra2119758
7. Bruner KE, White KM. Deferasirox desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4 (1): 171-172. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.09.007
8. Sompornrattanaphan M, Krikeerati T, Wongsas C, Thongngarm T, et al. Successful deferasirox rechallenge and treating through reaction in a patient with challenge-proven mild immediate reaction: A case report. *J Asthma Allergy*. 2020; 13: 557-61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33154654/>
9. Ezzat H, Schellenberg RR, Leitch HA, Vickars LM. Successful tolerance of deferasirox following desensitization for significant skin rash. *Blood*. 2011; 118 (21): 5280-5280. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497119631848>

Eccema herpético en una paciente con dermatitis atópica

Eczema herpeticum in a patient with atopic dermatitis.

Mario René Pavía-Espinosa,¹ Cristian Jesús Huchim-Peña,² Erick André Escalante-Buendía,³ Emiliano Catana-Gallegos,³ Paulina Pacheco-Pino³

¹ Escuela de Medicina, Universidad Marista de Mérida, Yucatán, México.

² Servicio de Patogénesis Molecular, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.

³ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México.

Correspondencia

Mario René Pavía Espinosa
paviam595@gmail.com

Recibido: 16-01-2023

Aceptado: 25-05-2023

Publicado: 21-08-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1212

ORCID

Mario René Pavía Espinosa

0000-0001-9170-6962

Cristian Jesús Huchim Peña

0000-0003-3537-1007

Erick André Escalante Buendía

0000-0003-0531-7085

Emiliano Catana Gallegos

0000-0001-6914-430X

Paulina Pacheco Pino

0000-0002-4665-7724

Resumen

Antecedentes: El eccema herpético es una infección causada por el virus del herpes simple, que afecta a pacientes con dermatitis atópica. Las principales complicaciones son meningitis, encefalitis, insuficiencia hepática aguda e infección por *Staphylococcus aureus*.

Reporte de caso: Paciente pediátrica de 5 años, con antecedente de dermatitis atópica complicada con eccema herpético, que recibió tratamiento sin reacción satisfactoria. Durante la hospitalización tuvo infecciones nosocomiales que prolongaron su estancia. Luego de la evaluación por personal del servicio de Dermatología se estableció el diagnóstico de eccema herpético, con adecuado tratamiento, seguimiento y egreso sin complicaciones.

Conclusiones: El eccema herpético es una complicación rara de la dermatitis atópica, que debe diagnosticarse con base en los antecedentes personales patológicos y la exploración física adecuada. La atención oportuna es de relevancia clínica, pues los pacientes pueden tener complicación serias (choque, sepsis, incluso la muerte).

Palabras clave: Eccema herpético; dermatitis atópica; infección nosocomial; *Staphylococcus aureus*.

Abstract

Background: Eczema herpeticum is an infection caused by herpes simplex virus in patients with atopic dermatitis, among its complications we can find meningitis, encephalitis, acute liver failure, and *Staphylococcus aureus* infection.

Case report: We report the case of a female patient of 5 years of age, with a history of atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum, who was treated initially without relief. Her hospital stay was complicated with cross infections, which prolonged her course. Dermatology diagnosed eczema herpeticum. Immediately after the start of treatment, the patient showed improvement.

Conclusion: Eczema herpeticum is a rare complication of atopic dermatitis, it must be suspected based on patient history and physical examination. Therefore, early recognition and diagnosis are of clinical importance. Without an appropriate approach, these patients can present shock, sepsis, and death.

Key Words: Eczema herpeticum; Dermatitis atopic; Nosocomial infections, *Staphylococcus aureus*.

ANTECEDENTES

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, que afecta al 20% de los pacientes pediátricos y al 10% de los adultos de países industrializados.¹ Por su parte, el eccema herpético es una infección causada por el virus del herpes simple, que afecta predominantemente a sujetos con dermatitis atópica. La incidencia es del 3% y las principales complicaciones son meningitis, encefalitis, insuficiencia hepática aguda e infección por *Staphylococcus aureus*.² El diagnóstico y tratamiento oportuno es decisivo, debido a la elevada tasa de mortalidad, que varía del 10 al 75%.³

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 5 años y 8 meses de edad, originaria de Yucatán y residente de Quintana Roo, México; nacida a las 39 semanas de gestación, por cesárea, debido a falla de progresión del trabajo de parto, con Apgar 7/8; cursó con síndrome de aspiración de meconio, permaneció en la unidad de cuidados intensivos neonatales y egresó sin complicaciones. Fue alimentada con leche materna y fórmula láctea por 7 meses. No se registraron antecedentes heredofamiliares de atopia ni reumatológicos. Inmunizaciones vigentes.

A los 3 años de edad fue diagnosticada con dermatitis atópica, rinitis alérgica y alergia a diferentes alimentos (cereales, leguminosas, cítricos, frutos secos, frutas, queso, res, cerdo, atún y camarón). Recibió tratamiento con metotrexato, en dosis de 2.5 mg por vía oral dos veces a la semana durante 4 meses; ácido fólico, rupatadina y crema hidratante a libre demanda como tratamiento coadyuvante.

Siete días previos al ingreso hospitalario inició con dermatosis, caracterizada por una fisura en el cuello, vesículas, pústulas y lesión eccematosa pruriginosa en la misma región, por lo que recibió tratamiento ambulatorio con ceftriaxona y betametasona. Después de 24 horas tuvo temperatura de 38-39°C. Al tratamiento inicial se agregó mupirocina, hidrocortisona, metamilzol y cefaclor; sin embargo, las lesiones progresaron en sentido cefalocaudal y la fiebre persistió, por lo que fue trasladada al servicio de Urgencias de Pediatría.

En la exploración física se encontró: exantema variceliforme, constituido por exulceraciones, costras

melicérico-sanguíneas, vesículas de 0.3 a 0.5 mm de diámetro, algunas aisladas e independientes, otras confluentes que formaban amplias áreas de exulceración, acompañadas de exudado seroso en la cabeza, el cuello, el tronco anterior, los pliegues axilares, las extremidades superiores e inferiores, respetando las palmas y plantas, de forma bilateral y simétrica (**Figura 1**). Se registró un SCORAD grave (> 50 puntos). Debido a los antecedentes médicos y el cuadro clínico, personal del servicio de Dermatología estableció el diagnóstico eccema herpético y se solicitó el estudio anti-VHS para confirmar el diagnóstico.

Debido a la dificultad de canalizar la vía periférica, se colocó un catéter venoso central femoral derecho, y se llevó a cabo el cultivo de la herida, con obtención de una muestra sanguínea y biopsia de lesiones dérmicas (**Figura 2**). Se mantuvo a la paciente en aislamiento por la superficie dérmica afectada. Se inició tratamiento con aciclovir, amikacina, clindamicina, analgésicos, control hidroelectrolítico y metabólico estrecho.

En los estudios paraclínicos se encontró: IgE: 1215.48 U/I, anticuerpos positivos a VHS-1 y cultivo de herida positivo a *Acinetobacter baumannii*. Se indicó piperacilina-tazobactam; sin embargo, se percibieron crépitos pulmonares. La radiografía no mostró alteraciones; no obstante, debido a la sospecha clínica de neumonía nosocomial, se cambió el antimicrobiano a meropenem, pero ante la persistencia de la fiebre y los datos



Figura 1. Lesiones dérmicas al momento del diagnóstico. Se observa dermatosis diseminada en la cabeza, el cuello, el tronco, las extremidades superiores, los pliegues axilares y el abdomen.

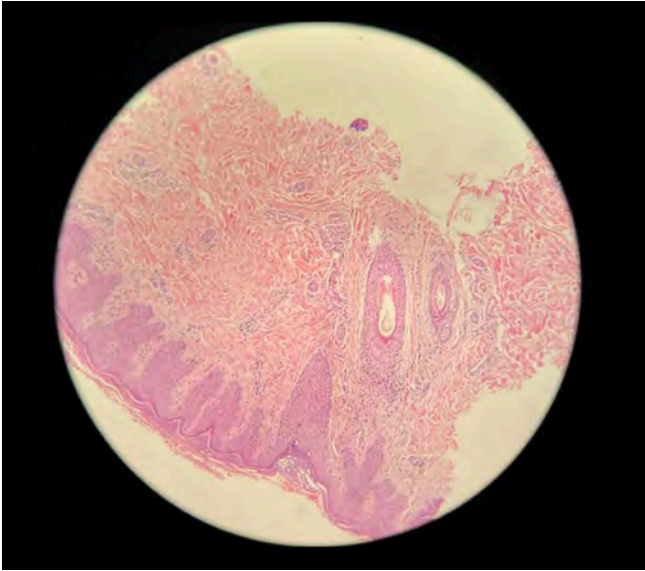


Figura 2. Estudio histopatológico de la biopsia de piel, obtenido de las lesiones durante los primeros días de estancia hospitalaria. Se evidencia estrato córneo con hiperqueratosis, epidermis con acantosis regular, dermis papilar con leve infiltrado inflamatorio perivasculares a expensas de linfocitos, e infiltrado inflamatorio con linfocitos perifolicular.

de infección en el sitio de colocación del catéter, se decidió retirarlo y obtener un hemocultivo, con identificación de *Klebsiella pneumoniae*, por lo que nuevamente se cambió el antibiótico a cefotaxima y se retiró el carbapenémico.

Luego de desaparecer el cuadro febril, evaluar la tolerancia a la vía oral, comprobar que los estudios paraclínicos estuvieran dentro de los límites de normalidad y verificar la evolución favorable de las lesiones dérmicas, se decidió su egreso hospitalario. Actualmente se encuentra en seguimiento periódico, en adecuadas condiciones de salud.

DISCUSIÓN

El eccema herpético es una dermatosis provocada por el virus herpes simple, que afecta a pacientes con dermatitis atópica. La disfunción de la barrera epitelial, causada por mutación del gen filagrina (FLG), además de la deficiencia de claudina y desregulación inmunitaria por una respuesta mediada por linfocitos T helper tipo II, origina que la IL-4 e IL-13 disminuyan la expresión

del gen FLG y los péptidos antimicrobianos, así como el déficit en las células natural killer y la sobreexpresión de indolamina-2-3-dioxigenasa (IDO1) en las células dendríticas plasmocitoides durante la dermatitis atópica favorece la replicación del virus herpes simple.^{3,4}

Entre los factores predisponentes de eccema herpético se encuentran: edad pediátrica, género masculino, enfermedades atópicas (asma y alergia alimentaria), linfopenia, velocidad de sedimentación eritrocitaria aumentada, eosinofilia, concentraciones elevadas de IgE e inmunosupresión.⁴ Los factores de riesgo de nuestra paciente fueron: edad pediátrica, alergia alimentaria, IgE elevada e inmunosupresión por el tratamiento con metotrexate.

El diagnóstico se establece mediante el cuadro clínico; sin embargo, dentro de las pruebas para su comprobación se encuentran: cultivo viral, inmunofluorescencia, microscopía electrónica, prueba de Tzanck, histología y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).^{3,4} Si bien se obtuvo una biopsia para apoyar al diagnóstico, no se identificaron células gigantes multinucleadas, sino infiltrado inflamatorio a expensas de linfocitos.⁴

El diagnóstico diferencial se establece con impétigo vulgar, impétigo bulloso, escabiosis, eccema vaccinatum e infección primaria por varicela.⁵ En el caso aquí expuesto, el diagnóstico diferencial fue varicela; sin embargo, esta enfermedad se caracteriza por exantema con máculas eritematosas, pápulas, vesículas y costras en diferentes estadios.⁶

El eccema herpético supone una urgencia dermatológica, debido a la evolución con complicaciones graves: insuficiencia hepática aguda, queratoconjuntivitis, queratitis, deshidratación, desnutrición por gingivoestomatitis herpética, neuroinfecciones, viremia y septicemia por el virus herpes simple y *Staphylococcus aureus*, respectivamente; por tanto, los pacientes deben admitirse en el hospital para iniciar tratamiento con aciclovir, antibióticos y soporte con analgesia, además de antipiréticos e hidratación.^{2,3} La dosis de aciclovir en pacientes con enfermedad grave o inmunodeprimidos es de 5 a 10 mg/kg cada 8 horas durante 7 días.⁴

La paciente del caso tuvo infecciones intrahospitalarias, lo que prolongó su estancia. Un estudio empen-

dido en Estados Unidos reportó un promedio de estancia hospitalaria de 3.86 ± 0.09 días en pacientes con eccema herpético,⁷ comparado con 12 días de nuestro caso. En México, la frecuencia de infecciones intrahospitalarias se calcula entre 2.1 y 15.8%, y el gasto promedio es de 8.990 dólares.⁸

El tratamiento de primera línea de pacientes con dermatitis atópica moderada-grave, aprobado en mayores de 6 años, es dupilumab (un anticuerpo monoclonal que funciona en la IL-4 α bloqueando la señalización de IL-4 e IL-13).¹ Un metanálisis demostró que este fármaco reduce las infecciones dérmicas, incluido el eccema herpético.⁹ Otro metanálisis publicado en 2022 evaluó la adición de inmunoterapia con alérgenos (subcutánea o sublingual, con ácaros de polvo doméstico como alérgeno) o placebo en 23 ensayos aleatorizados, en los que participaron casi 2000 niños y adultos con dermatitis atópica sin control de tratamiento de referencia (corticosteroides tópicos o inhibidores de la calcineurina). Los pacientes que recibieron tratamiento complementario (inmunoterapia con alérgenos) experimentaron disminución de la gravedad de la dermatitis atópica y mejor calidad de vida. Así pues, la inmunoterapia complementaria con alérgenos es una opción viable en pacientes con dermatitis atópica no controlada que reciben tratamientos convencionales y sensibilización demostrada a los ácaros de polvo doméstico.¹⁰

CONCLUSIÓN

El eccema herpético es una complicación rara de la dermatitis atópica, que debe diagnosticarse con base en los antecedentes personales patológicos y la exploración física adecuada. El abordaje oportuno es de relevancia clínica, debido al riesgo de complicaciones (choque, sepsis y muerte).

REFERENCIAS

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis [published correction appears in *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):758]. *Lancet*. 2020; 396 (10247): 345-360. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1
2. Khan A, Shaw L, Bernatoniene J. Fifteen-minute consultation: eczema herpeticum in a child. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015; 100 (2): 64-68. DOI: 10.1136/archdis-child-2013-304460
3. Damour A, Garcia M, Seneschal J, Lévêque N, et al. Eczema Herpeticum: Clinical and Pathophysiological Aspects. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020; 59 (1): 1-18. DOI: 10.1007/s12016-019-08768-3
4. Traidl S, Roesner L, Zeitvogel J, Werfel T. Eczema herpeticum in atopic dermatitis. *Allergy*. 2021; 76 (10): 3017-3027. DOI: 10.1111/all.14853
5. Micali G, Lacarrubba F. Eczema Herpeticum. *N Engl J Med*. 2017; 377 (7): e9. DOI: 10.1056/NEJMicm1701668
6. Papadopoulos AJ, Janniger CK, Schwartz RA. Chickenpox. Published 2022. <https://emedicine.medscape.com/article/1131785-overview>
7. Hsu DY, Shinkai K, Silverberg JI. Epidemiology of Eczema Herpeticum in Hospitalized U.S. Children: Analysis of a Nationwide Cohort. *J Invest Dermatol*. 2018; 138 (2): 265-272. DOI: 10.1016/j.jid.2017.08.039
8. Arista-Olvera NX, Lozano-Nuevo JJ, García-López VH, et al. Infección nosocomial por *Acinetobacter* y su efecto en un hospital de segundo nivel. *Med Int Mex*. 2019; 35 (4): 477-484. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2368>
9. Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78 (1): 62-69. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.09.052
10. Yepes-Nuñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151 (1): 147-158. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.09.020

Algoritmo de tratamiento de la dermatitis atópica en Perú. Consenso de expertos

Algorithm for the management of atopic dermatitis in Peru. Expert consensus.

Pablo Butron,¹ Cesar Galvan,² Rosalía Ballona,³ Evelyn Giuliana Castro-Vargas,⁴ Francisco Bravo-Puccio,⁵ José Enrique Gereda-Solari,⁶ José Ignacio Larco-Sousa,⁷ Edgar Matos,³ Rosario Torres-Ibérico³

¹ Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa, Perú.

² Clínica Internacional Emedic Salud, Lima, Perú.

³ Instituto de Salud del Niño-Breña, Lima, Perú.

⁴ Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-Es-salud; Clínica San Felipe Sociedad Médica, Lima, Perú.

⁵ Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

⁶ Clínica Ricardo Palma, Lima, Perú.

⁷ Clínica San Felipe, Lima, Perú.

Correspondencia

Pablo Butron
pablomed32636@yahoo.com

Recibido: 08-02-2023

Aceptado: 08-03-2023

Publicado: 21-08-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1228

Resumen

Introducción: La dermatitis atópica es una enfermedad crónica, sistémica, recurrente, con manifestaciones dermatológicas, que impone una alta carga a los pacientes, las familias y los sistemas de salud, y tiene repercusión psicológica, social y económica, y en la calidad de vida de los pacientes. Afecta principalmente a la población pediátrica y con menor frecuencia a la adulta. Las manifestaciones clínicas varían según la edad y evolución de la enfermedad, y en la actualidad se dispone de múltiples opciones farmacológicas y no farmacológicas para el tratamiento de los pacientes.

Objetivo: Presentar un algoritmo de tratamiento de la dermatitis atópica, propuesto con una serie de recomendaciones acerca del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Métodos: Se llevó a cabo un consenso de expertos, utilizando la técnica del grupo nominal. La metodología se desarrolló en 7 fases que incluyeron: planteamiento de las preguntas de investigación, búsqueda de la bibliografía, propuesta inicial de las recomendaciones, elaboración de las recomendaciones finales y del algoritmo de tratamiento con tres ciclos de votación. Se estableció el consenso con un 80% de favorabilidad.

Resultados y conclusiones: El resultado del consenso fue un algoritmo de tratamiento de pacientes con dermatitis atópica leve, moderada-grave, derivado de las recomendaciones de expertos. En el algoritmo se establecen criterios diagnósticos y de tratamiento, y se aportan recomendaciones actualizadas que incluyen las alternativas disponibles en Perú.

Palabras claves: Dermatitis atópica; consenso de expertos; tratamiento; diagnóstico; seguimiento

Abstract

Introduction: Atopic dermatitis is a chronic, systemic, relapsing disease with dermatological manifestations, which imposes a high burden on patients, families and the health care system and has a high psychological, social, and economic impact and on the quality of life of patients. It mainly affects the pediatric population and, to a lesser extent, the adult population. The clinical presentation varies according to the age and evolution of the disease, and currently there are multiple pharmacological and non-pharmacological therapies available for the symptomatic management of patients.

Objective: To present an algorithm for the management of atopic dermatitis, proposed as a series of recommendations on the management, diagnosis, education, and follow-up of these patients.

Methods: A consensus was reached using the nominal group technique. The methodology was developed in 7 phases, including: posing the research questions, literature search, an initial proposal of recommendations, elaboration of the final recommendations and the management algorithm with three voting cycles, consensus was established with 80% favorability.

Results and conclusions: The result of the consensus process is a management algorithm for patients with mild, moderate/severe atopic dermatitis derived from expert recommendations. The algorithm establishes diagnostic and treatment criteria and provides updated recommendations, including all therapeutic alternatives available in Peru for the management of patients with mild, moderate, and severe atopic dermatitis.

Key words: Atopic dermatitis, consensus, therapeutics, diagnosis, follow-up.

ANTECEDENTES

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria, crónica, recurrente, que implica una alta carga emotiva, económica y laboral en el paciente, la familia y los sistemas de salud, y tiene repercusión en el ámbito social, psicológico y económico. Afecta la calidad de vida de los pacientes,^{1,2} debido a la deprivación de sueño, vergüenza social y alteraciones en el desempeño laboral, educativo y social, asociándose con cuadros de depresión y ansiedad.^{2,3}

En los últimos años, la frecuencia de dermatitis atópica se ha incrementado y supone una de las enfermedades no transmisibles más comunes de la piel, que afecta entre el 10 y 20% de la población pediátrica,^{2,4} y del 1 al 10% de los adultos.^{2,4-6} Suele afectar a los niños (dermatitis atópica de la infancia, que continúa en la etapa adulta) y en menor frecuencia a los adultos.² Es una enfermedad de origen complejo y patogénesis multifactorial, con un componente genético y ambiental.⁷

Las manifestaciones clínicas varían según la edad y evolución de la enfermedad. Las lesiones eczematosas pueden manifestarse en forma aguda (costras, vesículas erosionadas o pápulas sobre placas eritematosas), subaguda (pápulas o placas eritematosas escamosas) y crónica (placas liquenificadas, ligeramente pigmentadas o excoriadas), con prurito como síntoma principal. Las manifestaciones de la dermatitis atópica son heterogéneas en la piel y se caracterizan por periodos de brote y recidiva, con una duración que varía de meses a años.^{2,4,8} La dermatitis atópica se ha relacionado con alteraciones como: asma bronquial y rinoconjuntivitis alérgica, y alergia a los alimentos).⁴

El diagnóstico se basa en criterios clínicos (Hanifin y Rajka).⁹ Los pacientes manifiestan elevadas concentraciones de IgE total o alérgeno-específica en suero, y es posible detectar sensibilización en las pruebas cutáneas mediada por IgE.¹⁰ La gravedad de la enfermedad se establece por criterios objetivos (signos) y subjetivos (síntomas).¹¹ El instrumento más adecuado para valorar los signos y síntomas es el sistema de puntaje de dermatitis atópica (*Scoring of Atopic Dermatitis [SCORAD]*).¹² El sistema de evaluación de la gravedad del área de eccema (*Eczema Area and Seve-*

riety Score (EASI)) permite la evaluación clínica de las lesiones, sin la valoración subjetiva de los síntomas. Por su parte, el índice de medidas orientadas por el paciente para eccema (*Patient-Oriented Eczema Measures for Eczema (POEM)*) es un puntaje basado en los síntomas, sin tomar en cuenta los signos clínicos.⁴

El tratamiento de la dermatitis atópica es difícil de establecer, debido a la heterogeneidad de la enfermedad, las comorbilidades, la complejidad en los canales de atención y las diferencias entre los sistemas de atención en salud.^{1,2,4} La comprensión adecuada de la etiología de la enfermedad ha permitido un enfoque estratificado en el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica;¹³ sin embargo, aún existen preguntas por responder, de parte del personal que atiende a estos pacientes, desde el médico del primer nivel de atención hasta el especialista, por ejemplo: la definición de respuesta, las estrategias para valorar y mejorar la tasa de respuesta, la definición de la falla del tratamiento, y el tipo y duración del tratamiento farmacológico y no farmacológico en las distintas fases de la enfermedad. **Anexo A**

Debido a la diversidad de manifestaciones y evolución clínica, y la necesidad de establecer el diagnóstico temprano, e instaurar una terapia conveniente, según la fase de la enfermedad, se ha desarrollado este algoritmo de tratamiento que busca identificar, educar, abordar y seguir en forma adecuada a los pacientes con dermatitis atópica. El algoritmo se ha llevado a cabo con una serie de recomendaciones de expertos, y está basado en su conocimiento y experiencia, y en la exhaustiva revisión de la bibliografía actual del tratamiento, diagnóstico, educación y seguimiento de pacientes con dermatitis atópica.

METODOLOGÍA

Se utilizó la versión de la Técnica del Grupo Nominal (TGN),¹⁴⁻¹⁶ soportada por Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC), dentro de la que se desarrollaron fases remotas y asincrónicas. Las fases de generación individual y revisión de respuestas se llevaron a cabo mediante la aplicación web, y las fases de clarificación, aclaración y votación se efectuaron de forma sincrónica, con teleconferencia y aplicativos de votación en línea.

Los participantes fueron seleccionados por su experiencia y conocimiento en la patología, además del reconocimiento académico nacional e internacional.

La metodología empleada se desarrolló en 7 fases:

Fase 1: estandarización de las preguntas a partir de la esquematización del algoritmo de tratamiento. **Anexo A**

Fase 2: búsqueda bibliográfica en dos etapas, que se describe a continuación:

1. Estrategia de búsqueda: se llevó a cabo la búsqueda sistemática de la bibliografía en las bases de datos de Embase y PubMed, limitada a los últimos cinco años, con énfasis en adolescentes, adultos jóvenes y adultos mayores, incluidas las guías de práctica clínica, consensos, protocolos, algoritmos o recomendaciones de expertos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de

dermatitis atópica. La búsqueda se realizó con un lenguaje controlado (Emtree y Mesh). **Anexo B**

2. Selección de los artículos: se identificaron 83 artículos en la última revisión (28/03/22), y se eliminaron 22 duplicados. Se llevó a cabo el análisis de 61 artículos, que fueron tamizados por título y resumen, incluidos los relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica, que además correspondieran a guías de práctica clínica, consensos, protocolos, algoritmos o recomendaciones de expertos. La selección la realizó un único evaluador por referencia, con una selección total de 30 referencias. **Figura 1**

Fase 3: se determinó que, para todas las preguntas, solo era posible una opción de respuesta. Cada experto recibió las preguntas elaboradas en la fase 1, junto con las instrucciones para registrar sus respuestas o soluciones a través de una aplicación web, y el texto

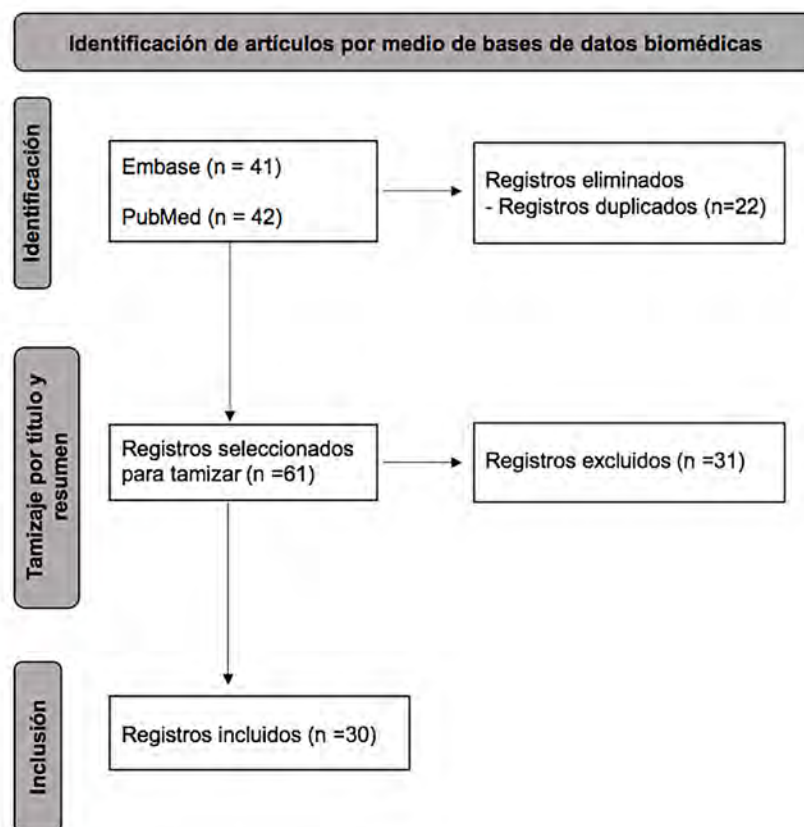


Figura 1. Selección de artículos en las bases de datos biomédicas.

*Adaptado de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71

completo de los artículos seleccionados durante la fase 2. Se solicitó la inclusión de cualquier referencia que consideraran relevante y no estuviera expuesta en el aplicativo.

Fase 4: Por medio del aplicativo, cada participante revisó las respuestas individuales de los demás expertos a cada una de las preguntas, y se permitió realizar modificaciones a las respuestas propias, previamente definidas, y presentar nuevas respuestas como resultado de la revisión.

Fase 5: Adicionalmente, se permitió la revisión de las gráficas de riesgo de sesgo del cuerpo de la evidencia, generadas a partir de la evaluación de los artículos.

Fase 6: Las respuestas finales de cada experto fueron verificadas y sintetizadas a través de matrices de afinidad. Se eliminaron las respuestas que no cumplieron con la estructura de alguna recomendación, y las respuestas cuya redacción a nivel temático y de organización resultaron afines, para posteriormente sintetizarse en recomendaciones individuales.

Fase 7: Las recomendaciones estructuradas en la fase 6 se mostraron a los expertos a través de videoconferencia, durante la que se llevó a cabo el proceso de votación y aclaración del texto de las recomendaciones, así como su nivel y clase. Para la determinación de consenso se incluyeron un máximo de tres ciclos de votación, definiendo consenso con un mínimo de 80% de acuerdo. Cuando no se logró un acuerdo (> 30%), se eliminaron los apartados para el siguiente ciclo de votación. En caso de finalizar el tercer ciclo de votación sin lograr el nivel mínimo de acuerdo, se aceptó la opción con la mayor votación como la opción final. En caso de no haber obtenido acuerdo en la primera ronda, o cuando existieron dos o más opciones de votación muy cercanas, fue abierto el proceso de aclaración de argumentos, en el que los expertos presentaron un argumento a favor o en contra de cada opción, y al finalizar se procedió al siguiente ciclo de votación.

Recomendaciones

- 1) Diagnóstico de dermatitis atópica y educación de la enfermedad (**Figura 2**)

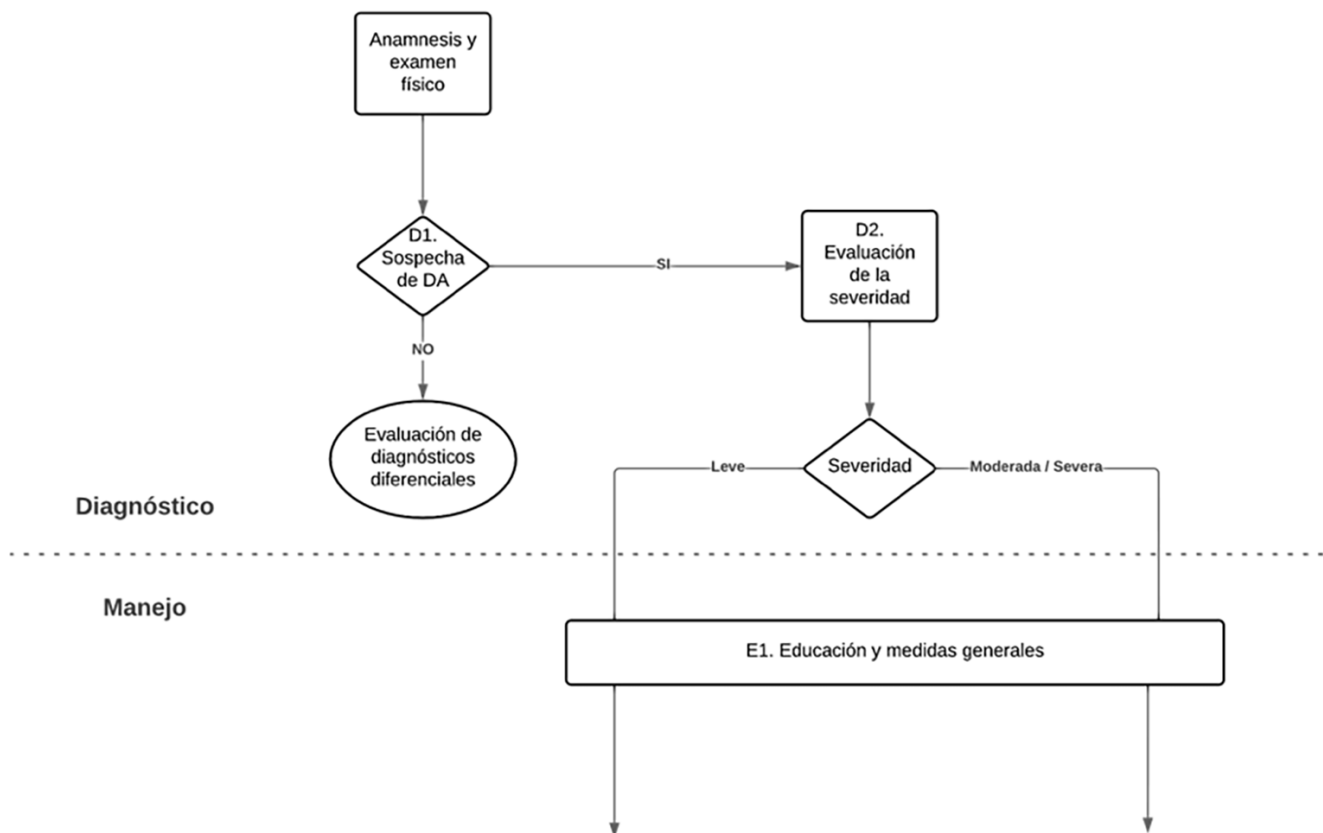


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de pacientes con dermatitis atópica (apartado de diagnóstico).

D1. Diagnóstico – Criterios diagnósticos para dermatitis atópica

Se recomienda el uso de criterios diagnósticos para la dermatitis atópica descritos por Hanifin y Rajka en 1980 (9), y posteriormente revisados por la Academia Americana de Dermatología (AAD) en 2003.¹⁷ Dentro de estos se consideran **criterios mayores**:^{4,18-26}

- Prurito
- Morfología de las lesiones: afectación facial y de superficies extensoras (en lactantes y preescolares)
- Afectación flexural y liquenificación (en escolares y adultos)
- Dermatitis crónica recurrente
- Antecedente personal o familiar de asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica

Y **criterios menores**:^{4,18-26}

- Xerosis
- Queratosis pilar
- Oscurecimiento infraorbitario
- Pliegue de Dennie-Morgan

D2. Gravedad – Criterios y puntos de corte que deben emplearse para determinar la gravedad de la dermatitis atópica

Se recomienda utilizar los siguientes criterios y puntos de corte para determinar la gravedad de la dermatitis atópica desde la perspectiva del especialista (clínico):^{4,19,20,25,27-33}

- Dermatitis atópica leve: SCORAD < 25 / EASI < 7
- Dermatitis atópica moderada: SCORAD 25-50 / EASI 7-24
- Dermatitis atópica grave: SCORAD > 50 / EASI > 24

Desde el punto de vista del paciente debe evaluarse el eczema por medio de la escala POEM, empleando los siguientes puntos de corte:^{4,19,29}

- Limpio: < 2
- Leve: 3-7
- Moderado: 8-16
- Grave: 17-24
- Muy grave: > 25

En pacientes con dermatitis atópica moderada-grave debe utilizarse el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) ≥ 10 .^{20,33}

E1. Educación – Contenidos que debe incluir la educación para el paciente y su familia

Se recomienda que la educación del paciente y su familia sea individualizada, de acuerdo con la edad, e incluir los siguientes contenidos:^{4,8,18,21,24,34,35}

- Hidratar diariamente la piel, con humectantes o emolientes.
 - Evitar irritantes físicos mecánicos (lana), químicos (ácidos, lejías, solventes) o biológicos (microorganismos), y si cuenta con información suficiente los alérgenos.
 - Evitar el contacto con contaminantes medioambientales (humo de tabaco, compuestos orgánicos volátiles), exposición a alérgenos, emulsificantes, fragancias y preservantes (productos de cuidado diario), exposición laboral a irritantes y colonización por *Staphylococcus aureus*.
 - La higiene del baño es fundamental. Los pacientes con dermatitis atópica deben bañarse diariamente, con agua tibia (no caliente), en baños cortos (5-10 minutos), utilizando jabones sin detergentes o aceites de baño. El secado no debe ser intenso.
 - Evitar consumir alimentos específicos en caso de alergia alimentaria confirmada.
 - Evitar el uso de ropa muy ajustada y el sobreabrigo.
- 2) Tratamiento de la dermatitis atópica leve (primera línea). **Figura 3**

PL 1. Dermatitis atópica leve – Primera línea – Tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) que deben incluirse en la primera línea para dermatitis atópica leve.

En los pacientes con dermatitis atópica leve se recomienda incluir los siguientes tratamientos de primera línea:^{4,13,18,19,24,34,36,37}

- Uso diario de hidratantes-emolientes.



- Aplicación de corticoides tópicos (I-II), generalmente menos potentes en la cara, los párpados y genitales; y más potentes en la piel gruesa (manos, pies). Deben utilizarse diariamente, 1-2 veces al día, por un periodo máximo de 2 a 4 semanas.
- Los inhibidores de la calcineurina o de la fosfodiesterasa 4 pueden ser una opción viable en cierto grupo de pacientes.
- Puede considerarse la prescripción de antihistamínicos por vía oral.

PL 2.1. Dermatitis atópica leve – Primera línea – Criterios y puntos de corte que deben emplearse para evaluar la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica leve

Se recomienda emplear los siguientes criterios para evaluar la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica leve (EASI < 16):^{4,18,25,28,29,34,38,39} eritema, edema, escoriación y liquenificación de 0-3. El EASI deber ser < 4 y el SCORAD < 12, lo que permite evaluar el aclaramiento de las lesiones o mejoría del 50%. La implementación del DLQI ≤ 5 evidencia mejoría de por lo menos 2 puntos de la línea de base ≥ 3, sin que sea necesaria la curación completa. Sin embargo, sí debe evidenciarse mejoría objetiva de la calidad de vida.

PL 2.2. Dermatitis atópica leve – Primera línea – Tiempo después debe evaluarse la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica leve

Se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento de primera línea de la dermatitis atópica leve luego de 2 a 4 semanas de iniciar el tratamiento.^{4,18,19,28,34,40}

PL 3. Dermatitis atópica leve – Primera línea – Tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) y tiempo en que deben incluirse en el mantenimiento, luego de la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica leve

Se recomienda incluir el siguiente tratamiento farmacológico en la fase de mantenimiento, luego de la respuesta al tratamiento de primera línea de la dermatitis atópica leve: corticoide tópico de baja potencia o inhibidores de la calcineurina.^{4,18,19,24,34} Después de tener

respuesta satisfactoria al tratamiento debe suspenderse el fármaco hasta un nuevo brote.⁴ Según el caso, se recomienda valorar el tratamiento proactivo, 1 a 3 veces a la semana, hasta por 20 semanas.^{4,18}

Se recomienda incluir el siguiente esquema no farmacológico, de forma permanente en el mantenimiento, luego de la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica leve:^{4,18,19,34}

- Mantener la hidratación diaria de la piel
- Implementar cuidados generales (uso de jabones sin detergentes)
- Baño en agua templada

PL 4. Dermatitis atópica leve – Primera línea – Criterios y puntos de corte que deben emplearse para determinar la recaída luego de la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica leve

Se recomienda emplear los siguientes criterios para determinar la recaída luego de la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica leve: el incremento en frecuencia e intensidad de las lesiones, aumento del prurito, empeoramiento de la calidad de vida e imposibilidad de realizar actividades cotidianas o alteración del sueño. Para su evaluación se recomienda considerar los siguientes puntos de corte:^{4,19,21,24,28,34,41}

- SCORAD > 25
- EASI < 7
- DLQI < 6

Se recomienda evaluar a los pacientes con aumento en los puntajes del SCORAD o EASI, mayor del 50% de lo conseguido con el tratamiento, 1-3 meses luego de su suspensión.^{4,41}

3) Tratamiento de la dermatitis atópica leve – Segunda Línea. **Figura 3**

SL 1. Dermatitis atópica leve – Segunda línea – Tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) que deben incluirse en la segunda línea para dermatitis atópica leve

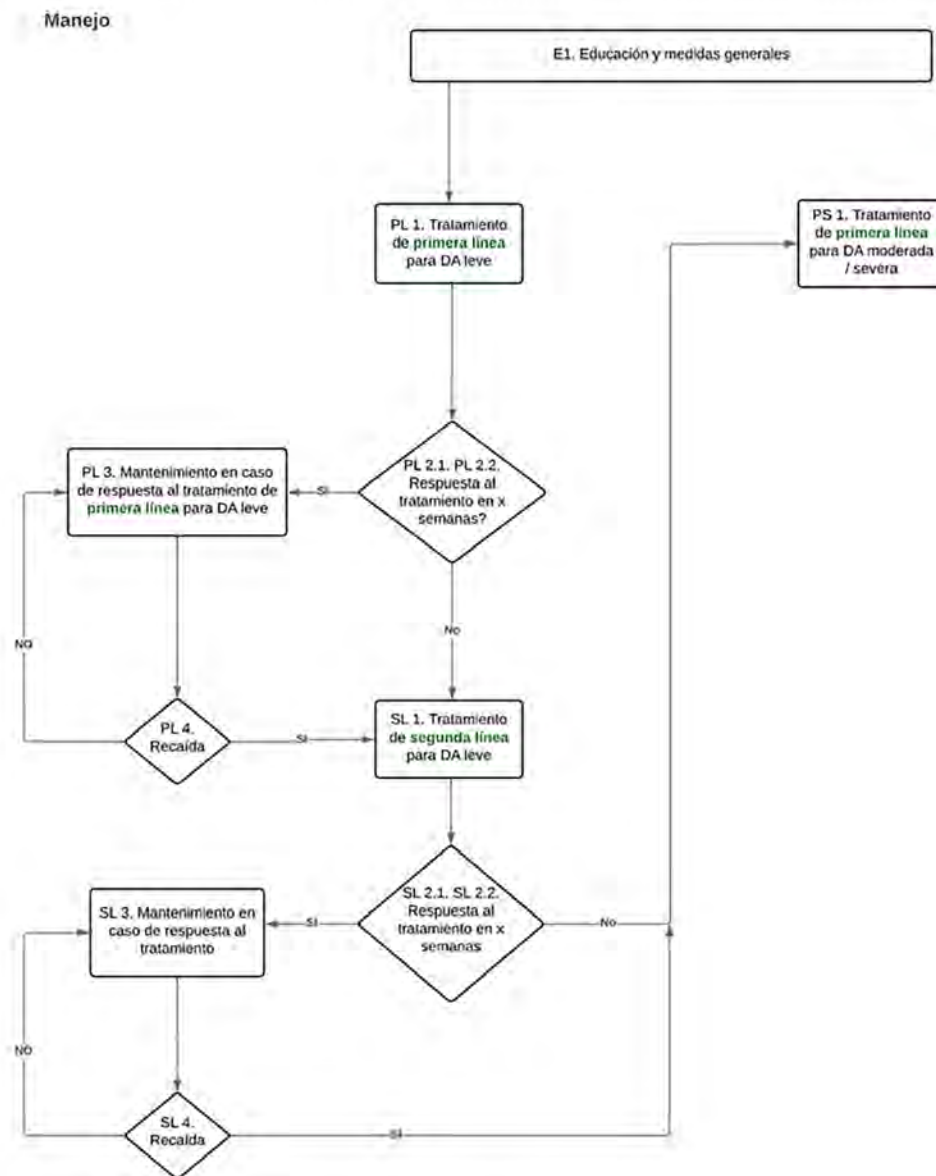


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de primera y segunda línea de la dermatitis atópica leve.

Se recomienda incluir los siguientes tratamientos farmacológicos en la segunda línea para dermatitis atópica leve:^{4,13,18,19,21,36}

- Aplicación recurrente de cremas humectantes y emolientes
- Aplicación de corticoides tópicos de mediana a alta potencia, durante 2 a 4 semanas
- Inhibidores de calcineurina
- Inhibidores de la fosfodiesterasa-4
- En caso de afectación en la cara o el cuello, con riesgo de atrofia, se recomiendan los inhibidores de calcineurina

Los tratamientos no farmacológicos que se recomienda incluir en la segunda línea para dermatitis atópica leve deben individualizarse:^{4,13,19,21,36}

- Medidas generales de educación

- Baño corto con sustitutos del jabón
- Evitar el contacto con aeroalérgenos u otros desencadenantes determinados.

SL 2.1. Dermatitis atópica leve – Segunda línea – Criterios y puntos de corte que deben emplearse para evaluar la respuesta al tratamiento de segunda línea en dermatitis atópica leve

Los criterios recomendados para evaluar la respuesta al tratamiento de segunda línea en dermatitis atópica leve y sus puntos de corte son:^{4,18,19,28,29,34,39}

- Aclaramiento de lesiones y disminución de los síntomas (prurito y sueño) luego de un mes de tratamiento
- Disminución de las lesiones en un 50% en la valoración de los parámetros de eritema-edema, escoriación y liquenificación
- Extensión de las lesiones según el EASI (puntaje < 16).
- Disminución en un 50% del prurito (NRS basal)
- Mejoría en la calidad de vida comparada con el DLQI basal

SL 2.2. Dermatitis atópica leve – Segunda línea – Tiempo después del que debe evaluarse la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica leve

Se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento de segunda línea de la dermatitis atópica DA leve después de 2 a 4 semanas de tratamiento con los fármacos indicados.^{18,19,21,28,34,42}

SL 3. Dermatitis atópica leve – Segunda línea – Tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) y tiempo de administración que deben incluirse en el mantenimiento, luego de la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica leve

El tratamiento farmacológico que se recomienda incluir en el mantenimiento, luego de la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica

leve es la prescripción de corticoides tópicos o inhibidores de la calcineurina en tratamiento proactivo, dos veces por semana, hasta por 20 semanas.^{4,8,21}

Las estrategias no farmacológicas recomendadas de forma permanente -o promover su adherencia- en el mantenimiento, luego de la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica leve son:^{4,19,21}

- Promover baños cortos con sustituto del jabón y evitar el contacto con aeroalérgenos y otros alérgenos que hayan sido determinados
- Mantener el uso continuo de emolientes

SL 4. Dermatitis atópica leve – Segunda línea – Criterios y puntos de corte que deben emplearse para determinar la recaída, luego de la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica leve

Los criterios para determinar la recaída luego de la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica leve son: SCORAD o EASI.^{18,28,34} Como punto de corte debe haber un incremento mínimo del 50% en cualquiera de ambas escalas.^{19,28} Adicionalmente, puede determinar la recaída según la evolución y los aspectos clínicos.

4) Tratamiento de la dermatitis atópica moderada-grave – Primera línea

PS 1. Dermatitis atópica moderada-grave – Primera línea – Tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) que deben incluirse en la primera línea para dermatitis atópica moderada-grave

Los tratamientos farmacológicos que se recomienda incluir en la primera línea para dermatitis atópica moderada-grave son:^{2,4,12,13,19,21,36,42-45}

- Corticoides tópicos de potencia II-III e inhibidores de la calcineurina. Puede aplicarse el corticoide tópico en terapia de envoltura húmeda.
- Terapia UVB-nb en ciertos pacientes
- Crisaborole (no se encuentra disponible actualmente en Perú)

- Valorar el uso de terapia para cuadros psicossomáticos
- De acuerdo con la gravedad, considerar las terapias sistémicas, como inmunosupresores (azatioprina, metotrexato, micofenolato, ciclosporina) o biológicos (dupilumab)

Las estrategias no farmacológicas que se recomienda incluir en la primera línea para dermatitis atópica moderada-grave son:^{4,18,19,21,34,46}

- Cuidado diario de la piel con humectantes, emolientes y jabones *syndet*
- Mantenimiento de las medidas generales: evitar factores desencadenantes y baño apropiado
- Educación terapéutica del paciente y su familia, mediante programas pedagógicos

PS 2.1. Dermatitis atópica moderada-grave – Primera línea – Criterios y puntos de corte que deben emplearse para evaluar la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica moderada-grave

Los criterios que se recomiendan emplear para evaluar la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica moderada-grave y sus puntos de corte son:^{4,19,28,33,34,39,40,47,48}

- Aclaramiento de las lesiones y disminución de los síntomas (prurito y mejoría del sueño)
- Disminución de las lesiones en un 50% en la valoración de los parámetros de eritema-edema, escoriación y liquenificación, y extensión de las lesiones, de EASI con puntaje basal ≥ 16 a < 23
- Disminución en 50% del prurito en NRS basal de 7
- Mejoramiento en la calidad de vida del DLQI basal < 6

PS 2.2. Dermatitis atópica moderada-grave – Primera línea – Tiempo después del que debe evaluarse la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica moderada-grave

Se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica moderada-grave después de tres meses de iniciar el tratamiento.^{4,19,24,28,46,47} **Figura 4**

PS 3. Dermatitis atópica moderada-grave – Primera línea – Tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) que deben incluirse y tiempo de administración en el mantenimiento luego de la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica moderada-grave

Los tratamientos que se recomienda incluir en el mantenimiento, luego de la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica moderada-grave son:^{2,4,19,24,34,42,47,49,50}

- Mantenimiento proactivo con corticoide tópico clase II o III, aplicado dos veces por semana en las áreas de recurrencia, por un periodo máximo de 20 semanas
- Mantenimiento proactivo con inhibidor de la calcineurina tópica, aplicado en las áreas de recurrencia, dos días consecutivos por semana, por un periodo máximo de 52 semanas
- Inmunosupresores y terapia biológica
- Tratamiento no farmacológico mediante sustitutos de jabones (*syndets*) para el baño diario y aplicación permanente de emolientes después del mismo
- Terapia psicossomática
- Promoción del apego al tratamiento farmacológico y no farmacológico
- Aplicación de crisaborole

PS 4. Dermatitis atópica moderada-grave – Primera línea – Criterios y puntos de corte que deben emplearse para determinar la recaída luego de respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica moderada-grave

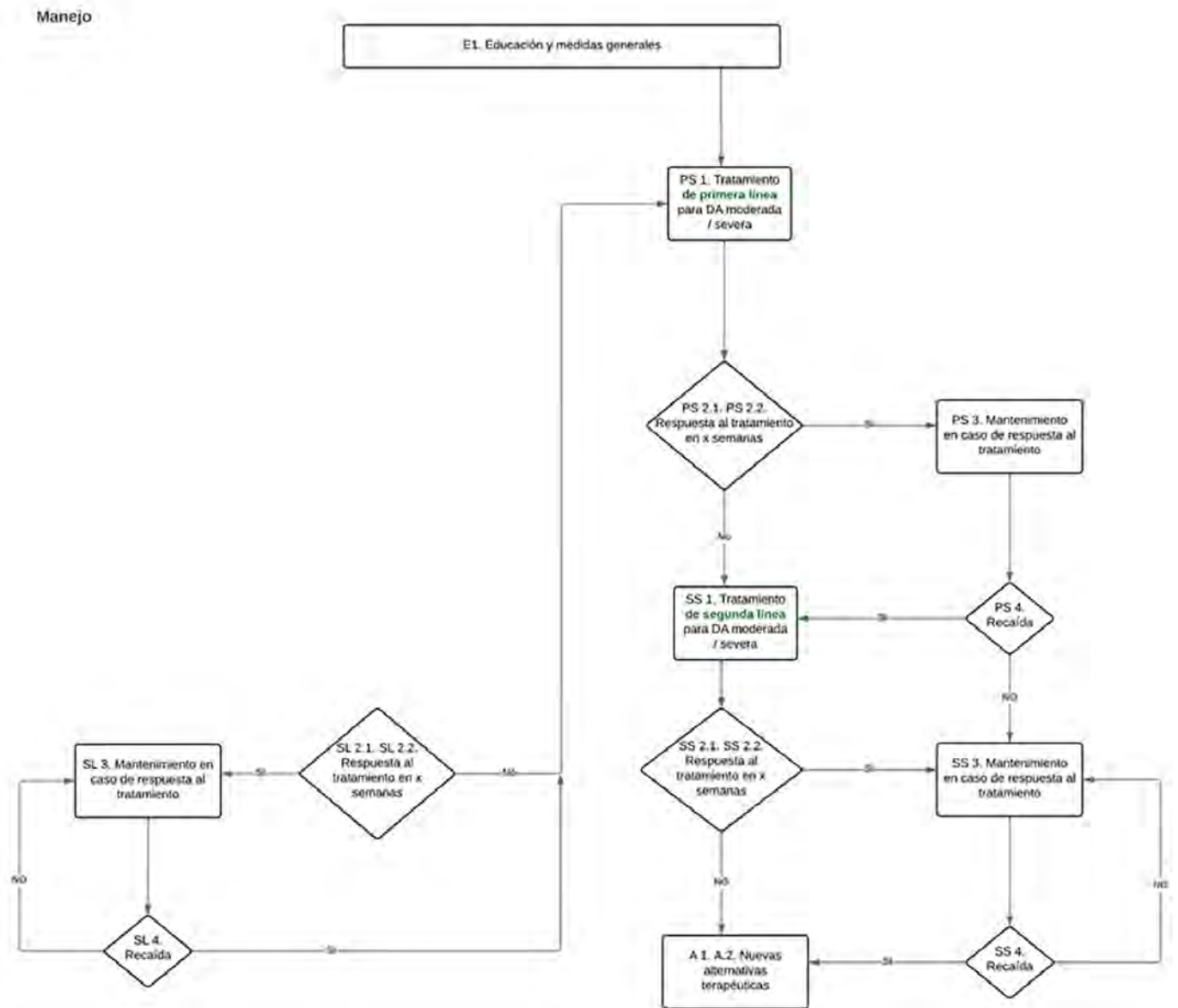


Figura 4. Algoritmo de tratamiento de primera y segunda línea de dermatitis atópica moderada-grave.

Los criterios para determinar la recaída luego de la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica moderada-grave y sus puntos de corte son:^{4,12,19,24,28,34}

- SCORAD > 25
- EASI > 16
- DLQI > 10

5) Tratamiento de la dermatitis atópica moderada-grave – Segunda línea

SS1. *Dermatitis atópica moderada-grave – Segunda línea – Tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) que deben incluirse en la segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave*

Los tratamientos farmacológicos que se recomiendan incluir en la segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave son:^{4,13,18,22,25,29,34,36,48,50}

- Inmunosupresores sistémicos



- Terapia biológica para dermatitis atópica:
 - Dupilumab (aprobado en Perú)
 - Tralokinumab (aprobado por la FDA)
- Inhibidores JAK (inhibidores de la cinasa Janus o JAKi) aprobados por la FDA y EMA para dermatitis atópica:
 - Abrocitinib
 - Upadacitinib
 - Baricitinib (actualmente aprobado por la EMA)

Las estrategias no farmacológicas que se recomiendan incluir de forma permanente en la segunda línea, de forma individualizada, para dermatitis atópica moderada-grave son:^{2,4,25,30,46,51,52} **Figura 4**

- Promoción del apego al tratamiento
- Uso de emolientes, hidratantes, según el caso
- Promoción de baños cortos con sustituto de jabón
- Evitar el contacto con aeroalérgenos u otros desencadenantes que hayan sido determinados
- **Prescripción de inmunosupresores sistémicos:** ciclosporina, metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo

SS 2.1. Dermatitis atópica moderada-grave – Segunda línea – Criterios y puntos de corte que deben emplearse para evaluar la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave

Los criterios que se recomiendan emplear para evaluar la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave son: EASI y SCORAD.^{4,19,34,42,45,53-55} Como puntos de corte, debe haber una reducción en el puntaje EASI o SCORAD del 50% (es el objetivo inicial, y debe conseguirse a los tres meses, mientras que el objetivo óptimo debe lograrse a los seis meses, con 75% de disminución en ambos scores).^{19,53}

En el pico del prurito, como punto de corte, debe haber una disminución de al menos 3 puntos a los tres me-

ses, y un puntaje absoluto igual o menor de 4 puntos a los seis meses. Respecto a la calidad de vida, debe verificarse una reducción en el DLQI de hasta 4 puntos a los tres meses y un *score* absoluto igual o menor de 5 puntos a los seis meses.⁵⁴

SS 2.2. Dermatitis atópica moderada-grave – Segunda línea – Tiempo después del que debe evaluarse la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave

La respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave debe evaluarse según el fármaco prescrito:^{2,4,19,25,34,42,47,52,56,57}

- Ciclosporina: de 4-8 semanas
- Metotrexato: a las 12 semanas
- Azatioprina: a las 12 semanas
- Micofenolato de mofetilo: de 8-12 semanas
- Dupilumab: a las 16 semanas
- Tralokinumab: a las 16 semanas
- Upadacitinib: a las 16 semanas
- Abrocitinib: a las 16 semanas
- Baricitinib: a las 16 semanas

SS 3. Dermatitis atópica moderada-grave – Segunda línea – Tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) que deben incluirse en el mantenimiento luego de la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave y por cuánto tiempo

El tratamiento farmacológico que debe incluirse en el mantenimiento, luego de respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave y hasta el tiempo permitido es:^{4,18,19,25,34}

- Además del fármaco de base prescrito, puede considerarse la terapia combinada, incluida fototerapia UVB-nb/UVA1

Los tratamientos no farmacológicos que deben incluirse en el mantenimiento, de forma permanente e individualizada luego de la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave son:^{4,13,18,19,58}

- Aplicación de emolientes, hidratantes, según el caso

- Promover el apego al tratamiento
- Promover baños cortos con sustituto de jabón
- Evitar el contacto con aeroalérgenos u otros desencadenantes que hayan sido determinados

Las estrategias no farmacológicas que se recomiendan incluir en el mantenimiento, de forma permanente e individualizada luego de la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave son:^{4,18,19,25,34}

3. Aplicación de emolientes, hidratantes, según el caso
4. Promover el apego al tratamiento
5. Promover baños cortos con sustituto de jabón
6. Evitar el contacto con aeroalérgenos u otros desencadenantes que hayan sido determinados

SS 4. Dermatitis atópica moderada-grave – Segunda línea – Criterios y puntos de corte que deben emplearse para determinar la recaída luego de la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave

Los criterios que se recomiendan emplear para determinar la recaída luego de la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave son: EASI, SCORAD y DLQI. Para los puntos de corte debe considerarse:^{4,28,53}

- Recaídas con aumento del EASI > 16 o SCORAD > 25
- Aumento del prurito (> 7)
- Disminución de la calidad de vida (DLQI > 10)

A 1. Dermatitis atópica moderada-grave – Casos de dermatitis atópica moderada-grave en los que deben considerarse medicamentos biológicos

Se recomienda considerar medicamentos biológicos en los siguientes casos:^{2,12,18,21,22,25,26,42,-44,50,56,57,59,60}

- Pacientes con dermatitis atópica moderada-grave iguales o mayores de 6 años
- Pacientes con EASI \geq 20
- Pacientes con tratamiento tópico, con corticoide clase II-III y empleo adecuado de emolientes, quienes han recibido dos tratamientos sistémicos sin lograr el control o reducción del 50% de EASI basal, en quienes muestran efectos colaterales o está contraindicado su uso, incluso que no pueden suspender su prescripción debido a las recaídas.

A2. Casos de dermatitis atópica moderada-grave en los que deben considerarse otras terapias nuevas, diferentes a los medicamentos biológicos

Se recomienda considerar otras terapias nuevas, diferentes a los biológicos, en casos de dermatitis atópica recalcitrante, considerando moléculas pequeñas: baricitinib, upadacitinib y abrocitinib.^{4,12,13,18,21,22,25,26,43,52,56,57,61,62}

6) Pregunta informativa del equipo de salud – Primera línea

ES 1. Profesionales de la salud que deben conformar el equipo de atención multidisciplinario que atiende a los pacientes con dermatitis atópica

El equipo de atención multidisciplinario que atiende a los pacientes con dermatitis atópica debe conformarse, idealmente, por: dermatólogo-dermatólogo pediatra, inmunólogo-alergólogo, especialistas en salud mental y trabajadores en servicio social. Según las comorbilidades, pueden vincularse otros especialistas.^{4,18,21,63}

Con base en las recomendaciones anteriores, el consenso de expertos elaboró el algoritmo de tratamiento de pacientes con dermatitis atópica que aparece en la **Figura 5.**

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El objetivo del tratamiento de pacientes con dermatitis atópica es disminuir los síntomas y lograr el control de la enfermedad a largo plazo, con un enfoque orienta-

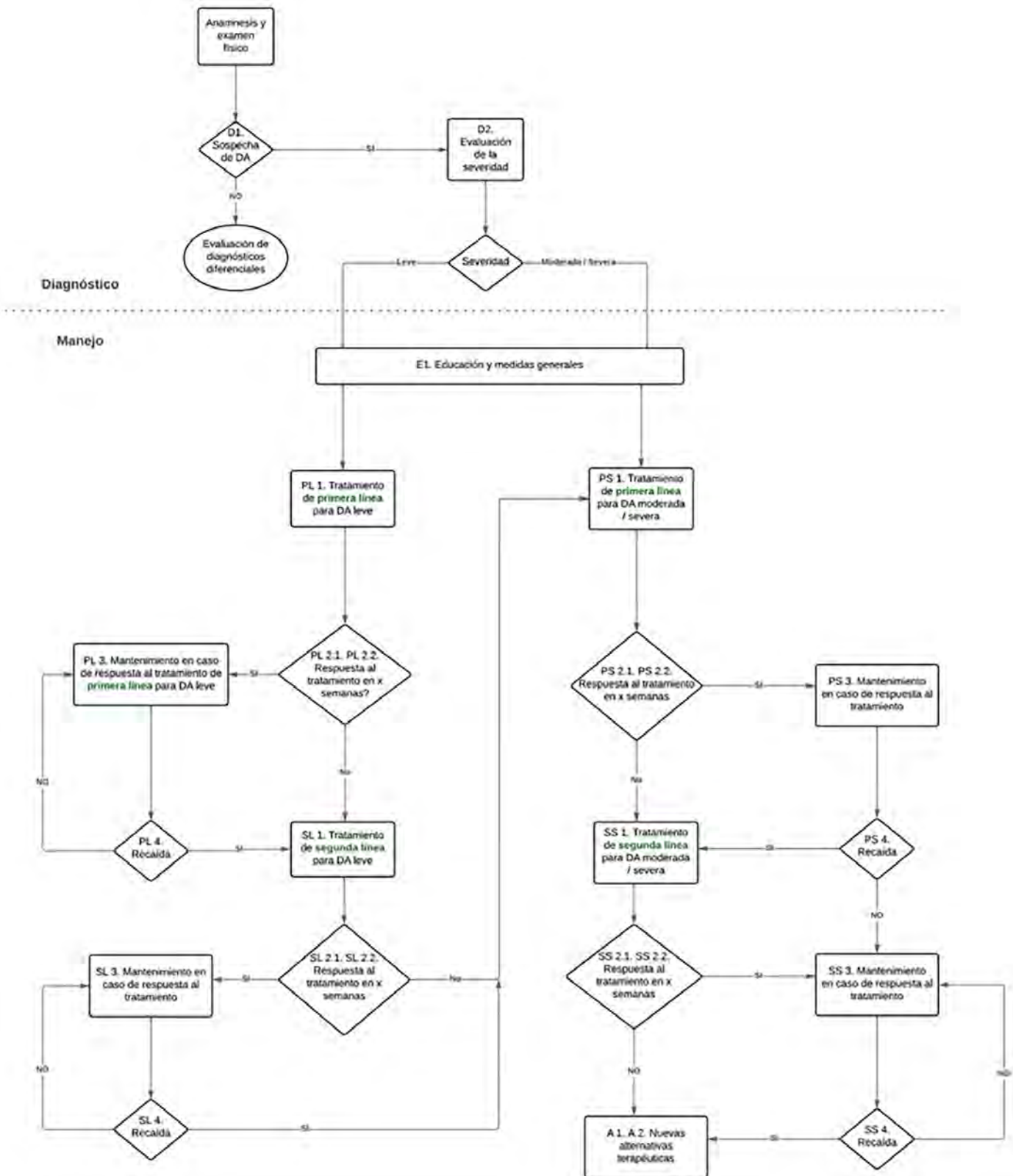


Figura 5. Algoritmo de tratamiento de pacientes con dermatitis atópica.



do en varios aspectos, según la gravedad de la enfermedad. Como resultado del consenso de expertos, se plantea un algoritmo en el que se establecen los criterios diagnósticos y de tratamiento de pacientes con dermatitis atópica leve, moderada-grave. El consenso se desarrolló utilizando una metodología estructurada, con base en la revisión bibliográfica y en el empleo de la técnica del grupo nominal, lo que brinda soporte y fortaleza en las recomendaciones que conforman el algoritmo.

Se resalta la importancia del tratamiento integral del paciente, además de las reevaluaciones periódicas que permiten determinar la evolución de la enfermedad y eficacia del tratamiento. Al realizar un esquema de tratamiento escalonado, los pacientes se benefician de las opciones terapéuticas disponibles, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, garantizando su bienestar y seguridad. El diagnóstico temprano y la implementación de la terapia farmacológica adecuada, en conjunto con las estrategias no farmacológicas y la educación del paciente y su familia, son la piedra angular del tratamiento de la dermatitis atópica, con la intención prioritaria de su apego y disminución de los síntomas del paciente.

Contar con un algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en los países latinoamericanos es de vital importancia, debido a la escasa producción de contenido científico acerca de esta enfermedad en la región, además de la ausencia de grupos de soporte para los pacientes y sus familias, y las barreras de acceso a la medicina especializada en la localidad.⁶⁴ Se espera que este algoritmo permita estandarizar la práctica clínica, facilitar la toma de decisiones por parte de los facultativos, y mejorar los resultados terapéuticos y el pronóstico de los pacientes con dermatitis atópica en Perú.

Fuente de financiamiento

Se recibió apoyo financiero de Sanofi.

Conflicto de interés

Los autores no reportan presentar conflictos de interés.

Coordinación editorial

Integralis HGS (Daniel Rodríguez, MD y María Stella Salazar, MD).

REFERENCIAS

1. Giachetti A, Castro C, Greco MF, Scacchi MF, et al. Consenso Nacional de Dermatitis Atópica 2013. Resumen ejecutivo. Arch Argent Pediatr. 2014; 12 (3): 293-4. DOI: 10.5546/aap.2014.293
2. Sastre J, Baldrich ES, Armario Hita JC, Herraéz L, et al. Consensus on the Clinical Approach to Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Spain: A Delphi Survey. Dermatol Res Pract. 2020; 2020. DOI: 10.1155/2020/1524293
3. Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, Vanness ER, et al. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2011; 128 (3): 668. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3164894/>
4. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2018; 32 (5): 657-82. DOI: 10.1111/jdv.14891
5. Sacotte R, Silverberg JI. Epidemiology of adult atopic dermatitis. Clin Dermatol. 2018; 36 (5): 595-605. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217272/>
6. Son JH, Chung BY, Kim HO, Park CW. Clinical features of atopic dermatitis in adults are different according to onset. J Korean Med Sci. 2017; 32 (8): 1360-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28665074/>
7. Magnifico I, Petronio GP, Venditti N, Cutuli MA, et al. Atopic Dermatitis as a Multifactorial Skin Disorder. Can the Analysis of Pathophysiological Targets Represent the Winning Therapeutic Strategy? Pharmaceuticals. 2020; 13 (11): 1-18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7700401/>
8. Nacional C, Dra DD, Giachetti A, María D, et al. Consenso Nacional de Dermatitis Atópica 2013. Arch Argent Pediatr. 2014; 1-21. DOI: 10.5546/aap.2014.293
9. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol. 1980; (92 (Suppl 1): 44-7.
10. Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P. The atopic eczema/dermatitis syndrome: Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated ("extrinsic") and the nonallergic ("intrinsic") AEDS. J Invest Allergol Clin Immunol. 2003; 13 (1): 1-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12861844/>



11. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016; 30 (5): 729-47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27004560/>
12. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2019; 33 (9): 1644-59. DOI: 10.1111/jdv.15709
13. Damiani G, Calzavara-Pinton P, Stingeni L, Hansel K, et al. Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis—Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). *Dermatol Ther.* 2019; 32 (6): 1-10. DOI: 10.1111/dth.13121
14. McMillan SS, King M TM. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm.* 2016; 38 (3): 655-62. DOI: 10.1007/s11096-016-0257-x
15. Potter M, Gordon S, Hamer WP. The Nominal Group Technique: A Useful Consensus Methodology in Physiotherapy Research. *New Zeal J Physiother.* 2008; 32: 126-30. https://www.researchgate.net/publication/254724490_The_Nominal_Group_Technique_A_useful_consensus_methodology_in_physiotherapy_research
16. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ.* 1995; 311 (7001): 376-80. DOI: 10.1136/bmj.311.7001.376.
17. Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol Suppl.* 2004; 59 (78): 86-92. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2004.00569.x>
18. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyaron R, Chunharas A, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2021; 39 (3): 145-55. DOI: 10.12932/AP-010221-1050
19. Russo F, Milanese N, Iannone M, Bagnoni G, et al. Tuscan Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of adult atopic dermatitis. *G Ital di Dermatologia e Venereol.* 2020; 155 (3): 253-60. DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06527-1
20. Costanzo A, Amerio P, Asero R, Chiricozzi A, et al. Long-term management of moderate-to-severe adult atopic dermatitis: A consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDEmaST), the Association of Italian Territorial and Hospital Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Associ. *Ital J Dermatology Venereol.* 2022; 157 (1): 1-12. DOI: 10.23736/S2784-8671.21.07129-2
21. Rincón-Pérez C, Larenas-Linnemann D, Figueroa-Morales MA, Luna-Pech J, et al. Mexican consensus on the diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adolescents and adults. *Rev Alerg Mex.* 2018; 65: S8-88. DOI: 10.29262/ram.v65i6.526
22. 2Hong CH, Gooderham MJ, Albrecht L, Bissonnette R, et al. Approach to the assessment and management of adult patients with atopic dermatitis: A consensus document. section v: Consensus statements on the assessment and management of adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg.* 2018; 22: 30S-35S. DOI: 10.1177/1203475418803625
23. Patruno C, Amerio P, Chiricozzi A, Costanzo A, et al. Optimizing a clinical guidance for diagnosis of atopic dermatitis in adults: Joint recommendations of the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDEmaST), Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), and Italian Society of Allergologic. *G Ital di Dermatologia e Venereol.* 2020; 155 (1): 1-7. DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06522-2
24. Kannenberg SM, Karabus S, Visser WI, Aboobaker J, et al. Paediatric atopic eczema (Atopic dermatitis) in south africa: A practical algorithm for the management of mild-to-moderate disease in daily clinical practice. *South African Fam Pract.* 2020; 62 (1): 1-9. DOI: 10.4102/safp.v62i1.5190
25. Agache I, Song Y, Posso M, Alonso-Coello P, et al. Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review for the EAACI biologicals guidelines. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2021; 76 (1): 45-58. DOI: 10.1111/all.14510
26. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (1): 91-101. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.06.044
27. Rullo VEV, Segato A, Kirsh A, Sole D. Severity scoring of atopic dermatitis: a comparison of two scoring systems. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008; 36 (4): 205-11. [http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0546\(08\)72551-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0546(08)72551-5)
28. Kim JE, Shin MK, Park GH, Lee UH, et al. 2019 consensus Korean diagnostic guidelines to define severity classification and treatment refractoriness for atopic dermatitis: Objective and subjective assessment of severity. *Ann Dermatol.* 2019; 31 (6): 654-61. DOI: 10.5021/ad.2019.31.6.654
29. Perez-Chada L, Taliercio VL, Gottlieb A, Van Beek M, et al. Achieving Consensus on Patient-Reported Outcome Measures in Clinical Practice for Inflammatory Skin Disorders. *J Am Acad Dermatol.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.09.008>
30. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology.* 2020; 156 (8): 863-73. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1406



31. Chopra R, Silverberg JI. Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. *Clin Dermatol.* 2018; 36 (5): 606-15. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.012>
32. Yang YB, Lynde CW, Fleming P. Common Atopic Dermatitis Rating Scales: A Practical Approach and Brief Review. *J Cutan Med Surg.* 2020; 24 (4): 399-404. DOI: 10.1177/1203475420923644
33. Calzavara-Pinton P, Fortina AB, Bonamonte D, Marseglia GL, et al. Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. A Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDemaSt), the Italian association of Hospital Dermatologists and Public Health (aDoI), the Italian associa. *Ital J Dermatology Venereol.* 2021; 156 (2): 184-97. DOI: 10.23736/S2784-8671.20.06654-7
34. Smith S, Baker C, Gebauer K, Rubel D, et al. Atopic dermatitis in adults: An Australian management consensus. *Australas J Dermatol.* 2020; 61 (1): 23-32. DOI: 10.1111/ajd.13124
35. Barbarot S, Boralevi F, Shourick J, Sampogna F, et al. Characteristics of children and adolescents with atopic dermatitis who attended therapeutic patient education. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2021; 35 (11): 2263-9. DOI: 10.1111/jdv.17526
36. Dhadwal G, Albrecht L, Gniadecki R, Poulin Y, et al. Approach to the assessment and management of adult patients with atopic dermatitis: A consensus document. Section IV: Treatment options for the management of atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg.* 2018; 22: 21S-29S. DOI: 10.1177/1203475418805721
37. Reda AM, Elgendi A, Ebraheem AI, Aldraibi MS, et al. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatolog Treat.* 2019; 30 (4): 366-73. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1524823>
38. Patrizi A, Costanzo A, Patruno C, Busà VM, et al. Unmet needs in atopic dermatitis management: an expert consensus. *J Dermatolog Treat.* 2022; 33 (5): 2459-65. <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1967267>
39. Iannone M, Tonini G, Janowska A, Dini V, et al. Definition of treatment goals in terms of clinician-reported disease severity and patient-reported outcomes in moderate-to-severe adult atopic dermatitis: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2021; 37 (8): 1295-301. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1933929>
40. Thomas KS, Apfelbacher CA, Chalmers JR, Simpson E, et al. Recommended core outcome instruments for health-related quality of life, long-term control and itch intensity in atopic eczema trials: results of the HOME VII consensus meeting*. *Br J Dermatol.* 2021; 185 (1): 139-46. DOI: 10.1111/bjd.19751
41. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5 (6): 1519-31. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.005>
42. Lynde CW, Bourcier M, Gooderham M, Guenther L, et al. A treatment algorithm for moderate to severe atopic dermatitis in adults. *J Cutan Med Surg.* 2018; 22 (1): 78-83. DOI: 10.1177/1203475417733460
43. Ratchataswan T, Banzon TM, Thyssen JP, Weidinger S, et al. Biologics for Treatment of Atopic Dermatitis: Current Status and Future Prospect. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9 (3): 1053-65. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.11.034
44. Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol.* 2019; 28 (7): 756-68. DOI: 10.1111/exd.13911
45. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, et al. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021; 61 (3): 324-38. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08880-3>
46. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol.* 2018; 178 (3): 768-75. DOI: 10.1111/bjd.15928
47. Boguniewicz M. Biologic Therapy for Atopic Dermatitis: Moving Beyond the Practice Parameter and Guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5 (6): 1477-87. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.031>
48. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, et al. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 2020 (9). DOI: 10.1002/14651858.CD013206.pub2
49. Ghazal S, Ridha Z, Nassim D, D'aguanno K, et al. 456 Mapping recommendations of recent guidelines for adult atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2021; 141 (5): S79. DOI: 10.1016/j.jid.2021.02.479
50. Calzavara Pinton P, Cristaudo A, Foti C, Canonica GW, et al. Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: A Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergy, Asthma and Cli. *G Ital di Dermatologia e Venereol.* 2018; 153 (2): 133-45. DOI: 10.23736/S0392-0488.17.05892-8
51. Zhou S, Qi F, Gong Y, Zhang J, et al. Biological Therapies for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatology.* 2021; 237 (4): 542-52. DOI: 10.1159/000514535
52. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III EC-



- ZTRA 3 trial*. *Br J Dermatol.* 2021; 184 (3): 450-63. DOI: 10.1111/bjd.19573
53. De Bruin-Weller M, Biedermann T, Bissonnette R, Deleuran M, et al. Treat-to-target in atopic dermatitis: An international consensus on a set of core decision points for systemic therapies. *Acta Derm Venereol.* 2021; 101 (2): 1-7. DOI: 10.2340/00015555-3751
 54. Lopes C, Neto M, Rageteiro F, Marcelino J, et al. Protocolo clínico de avaliação de doentes adultos com dermatite atópica em tratamento com Dupilumab. *Rev Port Imunoalergologia.* 2019; 27 (2): 135-45.
 55. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149 (3): 977-987.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.036>
 56. Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K, Mickle K, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2021; 35 (9): 1797-810. DOI: 10.1111/jdv.17351
 57. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 396 (10246): 255-66. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30732-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30732-7)
 58. Custo Greig E, Brigell M, Cao F, Levine ES, et al. Macular and Peripapillary Optical Coherence Tomography Angiography Metrics Predict Progression in Diabetic Retinopathy: A Sub-analysis of TIME-2b Study Data. *Am J Ophthalmol.* 2020; 219: 66-76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574773/>
 59. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Brockow K, et al. EAACI Biologicals Guidelines—dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2021; 76 (4): 988-1009. DOI: 10.1111/all.14690
 60. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (1): 135-41. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.05.029
 61. Newsom M, Bashyam AM, Balogh EA, Feldman SR, et al. New and Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. *Drugs.* 2020; 80 (11): 1041-52. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01335-7>
 62. Singh R, Heron CE, Ghamrawi RI, Strowd LC, et al. Emerging Role of Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis. *ImmunoTargets Ther.* 2020; 9: 255-72. DOI: 10.2147/itt.s229667
 63. LeBovidge JS, Elverson W, Timmons KG, Hawryluk EB, et al. Multidisciplinary interventions in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138 (2): 325-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.003>
 64. Borzutzky A, Larco JI, Luna PC, McElwee E, et al. Atopic Dermatitis in Latin America: A Roadmap to Address Data Collection, Knowledge Gaps, and Challenges. *Dermatitis.* 2022; 33 (6S): S83-S91. DOI: 10.1097/DER.0000000000000904.

Anexo A: Preguntas del consenso

1. Diagnóstico: ¿Cuáles son los criterios diagnósticos para la dermatitis atópica?
2. Gravedad: ¿Qué criterios y qué puntos de corte en cada criterio deben emplearse para determinar la gravedad de la dermatitis atópica? Sea específico en los puntos de corte que separan los casos leves de los moderados-graves.
3. Educación: ¿Qué contenidos debería incluir la educación para el paciente y su familia? (medidas generales de tratamiento).
4. Dermatitis atópica leve – Primera línea: ¿Qué tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) deben incluirse en la primera línea de la dermatitis atópica leve?
5. Dermatitis atópica leve – Primera línea: ¿Qué criterios y qué puntos de corte en cada criterio deben emplearse para evaluar la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica leve?
6. Dermatitis atópica leve – Primera línea: ¿En cuánto tiempo debe evaluarse la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica leve?
7. Dermatitis atópica leve - Primera línea: ¿Qué tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) y por cuánto tiempo deben incluirse en el mantenimiento luego de la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica leve?
8. Dermatitis atópica leve – Primera línea: ¿Qué criterios y qué puntos de corte en cada criterio deben emplearse para determinar la recaída luego de la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica leve?
9. Dermatitis atópica leve – Segunda línea: ¿Qué tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) deben incluirse en la segunda línea para dermatitis atópica leve?
10. Dermatitis atópica leve - Segunda línea: ¿Qué criterios y qué puntos de corte en cada criterio deben emplearse para evaluar la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica leve?
11. Dermatitis atópica leve – Segunda línea: ¿En cuánto tiempo debe evaluarse la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica leve?
12. Dermatitis atópica leve – Segunda línea: ¿Qué tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) y por cuánto tiempo deben incluirse en el mantenimiento luego de la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica leve?
13. Dermatitis atópica leve – Segunda línea: ¿Qué criterios y qué puntos de corte en cada criterio deben emplearse para determinar la recaída luego de la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica leve?
14. Dermatitis atópica moderada-grave – Primera línea: ¿Qué tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) deben incluirse en la primera línea para dermatitis atópica moderada-grave?
15. Dermatitis atópica moderada-grave – Primera línea: ¿Qué criterios y qué puntos de corte en cada criterio deben emplearse para evaluar la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica moderada-grave?
16. Dermatitis atópica moderada-grave – Primera línea: ¿En cuánto tiempo debe evaluarse la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica moderada-grave?
17. Dermatitis atópica moderada-grave – Primera línea: ¿Qué tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) y por cuánto tiempo deben incluirse en el mantenimiento luego de la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica moderada-grave?
18. Dermatitis atópica moderada-grave – Primera línea: ¿Qué criterios y qué puntos de corte en cada criterio deben emplearse para determinar la recaída luego de la respuesta al tratamiento de primera línea para dermatitis atópica moderada-grave?
19. Dermatitis atópica moderada-grave – Segunda línea: ¿Qué tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) deben incluirse en

la segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave?

20. Dermatitis atópica moderada-grave – Segunda línea: ¿Qué criterios y qué puntos de corte en cada criterio deben emplearse para evaluar la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave?

21. Dermatitis atópica moderada-grave – Segunda línea: ¿En cuánto tiempo debe evaluarse la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave?

22. Dermatitis atópica moderada-grave – Segunda línea: ¿Qué tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) y por cuánto tiempo deben incluirse en el mantenimiento luego de la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave?

23. Dermatitis atópica moderada-grave – Segunda línea: ¿Qué criterios y qué puntos de corte en cada criterio deben emplearse para determinar la recaída luego de la respuesta al tratamiento de segunda línea para dermatitis atópica moderada-grave?

24. Dermatitis atópica moderada-grave – Biológicos: ¿En qué casos de dermatitis atópica moderada-grave deben considerarse los medicamentos biológicos?

25. Dermatitis atópica moderada-grave – Biológicos: ¿En qué casos de dermatitis atópica moderada-grave deben considerarse otras terapias nuevas, diferentes a los biológicos?

26. Equipo de atención: ¿Qué profesionales de la salud deberían conformar el equipo de atención multidisciplinario que atiende a los pacientes con dermatitis atópica?

Anexo B: Estructura de la búsqueda

Estrategia de búsqueda Embase

('atopic dermatitis'/exp/mj OR 'atopic dermatitis';:ti OR 'atopic eczema';:ti) AND ('practice guideline'/exp/mj OR 'clinical practice guidelines';:ti OR 'guidelines';:ti OR 'practice guideline';:ti OR 'practice guidelines';:ti OR 'consensus'/mj OR 'consensus';:ti OR 'diagnostic algorithm'/mj OR 'treatment algorithm'/mj) AND ('severity'/exp OR 'diagnostic'/exp OR 'treatment'/exp OR 'therapy'/exp OR 'combination therapy';:ti,ab OR 'disease therapy';:ti,ab OR 'disease treatment';:ti,ab OR 'diseases treatment';:ti,ab OR 'disorder treatment';:ti,ab OR 'disorders treatment';:ti,ab OR 'illness treatment';:ti,ab OR 'medical therapy';:ti,ab OR 'medical treatment';:ti,ab OR 'multiple therapy';:ti,ab OR 'polytherapy';:ti,ab OR 'therapeutics';:ti,ab OR 'therapy';:ti,ab OR 'therapy, medical';:ti,ab OR 'treatment, medical';:ti,ab OR severity:ti,ab OR diagnos*:ti,ab OR treatment*:-ti,ab OR therapy:ti,ab) AND [2017-2022]/py AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim)".

t';:ti,ab OR 'illness treatment';:ti,ab OR 'medical therapy';:ti,ab OR 'medical treatment';:ti,ab OR 'multiple therapy';:ti,ab OR 'polytherapy';:ti,ab OR 'therapeutics';:ti,ab OR 'therapy';:ti,ab OR 'therapy, medical';:ti,ab OR 'treatment, medical';:ti,ab OR severity:ti,ab OR diagnos*:ti,ab OR treatment*:-ti,ab OR therapy:ti,ab) AND [2017-2022]/py AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [young adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim)".

Estrategia de búsqueda PubMed

(("dermatitis, atopic"[MeSH Major Topic] OR "atopic dermatitis"[Title] OR "atopic eczema"[Title]) AND ("practice guideline"[Publication Type] OR "practice guidelines

as topic"[MeSH Major Topic] OR "consensus"[MeSH Major Topic:noexp] OR "practice guideline"[Title] OR "guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "-consensus"[Title] OR "-algorithm"[Title]) AND ("diagnosis"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "polytherapy"[Title/Abstract] OR "therapeutic"[Title/Abstract] OR "severity"[Title/Abstract] OR "diagnos"[Title/Abstract] OR "treatment"[Title/Abstract] OR "therapy"[Title/Abstract]) AND 2017/01/01:2022/03/27[Date - Publication]) AND (adolescent[Filter] OR alladult[Filter] OR youngadult[Filter] OR adult[Filter] OR middleagedaged[Filter] OR middleaged[Filter] OR aged[Filter]).

¿Anafilaxia perioperatoria? Serie de casos

Alicia Méndez-Gómez,¹ Nayeli Servín-Suárez,¹ Héctor Carrillo-Murillo,¹ Eduardo Torres-Rojo,¹
Karla Korkowski-Uviña,¹ Itzel Vianney Ochoa-García²

¹ Residente de Alergia e Inmunología Clínica.

² Médico adscrito al Departamento de Alergia e Inmunología Clínica.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente (IMSS), Guadalajara, México.

Correspondencia

Alicia Méndez Gómez
alymgomez@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1272

Resumen

Objetivos: Identificar agente causal de POH, para evitar reexposición y valorar uso de alternativa de tratamiento.

Métodos: Se describen 10 casos de POH inmediata, en todos antecedente de procedimientos quirúrgicos previos, realizándose protocolo de 3 pasos: 1° documentar registro quirúrgico para identificar exposiciones, 2° realización de pruebas cutáneas y/o epicutáneas y 3° búsqueda de alternativa de tratamiento en caso de requerir nuevo procedimiento quirúrgico y en casos seleccionados pruebas de reto.

Resultados: De un total de 10 pacientes con POH inmediata, se realizaron pruebas según el caso: bloqueadores neuromusculares, anestésicos, opioides, AINE, antibióticos, diuréticos, látex, isodine y clorhexidina; encontrando pruebas positivas en 7 pacientes (70%): en 4 (40%) bloqueadores neuromusculares, uno de ellos también positivo para látex, en 2 (20%) anestésicos y finalmente encontrando alternativa farmacológica en 2 (2%) y recomendando quirófano libre de látex en 2 casos (20%), el resto (30%) fueron catalogados como relacionados con procedimiento quirúrgico y manejo de medicamentos.

Conclusión: El estudio de las POH está enfocado en asegurar seguridad en exposiciones posteriores, por lo que además de la identificación de agente causal, el papel del alergólogo también conlleva a una búsqueda de alternativa segura en el manejo del paciente.

Palabras clave: Anafilaxia; hipersensibilidad perioperatoria; bloqueadores neuromusculares; látex.

Abstract

Objectives: Identify the causative agent of POH, to avoid re-exposure and assess the use of alternative treatment.

Methods: 10 cases of immediate POH are described, in all of them a history of previous surgical procedures, carrying out a 3-step protocol: 1st documenting the surgical record to identify exposures, 2nd performing skin and/or epicutaneous tests and 3rd searching for an alternative treatment. treatment if a new surgical procedure is required and in selected cases challenge tests.

Results: Of a total of 10 patients with immediate POH, tests were performed according to the case: neuromuscular blockers, anesthetics, opioids, NSAIDs, antibiotics, diuretics, latex, isodine, and chlorhexidine; finding positive tests in 7 (70%) patients: in 4 (40%) neuromuscular blockers, one of them also positive for latex, in 2 (20%) anesthetics and finally finding a pharmacological alternative in 2 (2%) and recommending free operating room latex in 2 cases (20%), the rest (30%) were classified as related to the surgical procedure and medication management.

Conclusion: The study of POH is focused on ensuring safety in subsequent exposures, so in addition to identifying the causative agent, the role of the allergist also leads to a search for a safe alternative in patient management.

Key words: Anaphylaxis; perioperative hypersensitivity; neuromuscular blockers; latex.

Conocimiento de las madres de niños menores de 5 años sobre la vacunación en la Unidad de Medicina Familiar 1, Orizaba, Veracruz

Diana Paola Gallardo-Martínez,¹ Jaime Omar Jiménez-Sandoval²

¹ Residente de tercer grado de Medicina familiar.

² Alergólogo.

Unidad de Medicina Familiar N° 1, Instituto Mexicano Del Seguro Social, Orizaba, Veracruz.

Correspondencia

Diana Paola Gallardo Martínez
gallardo.dianap@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1267

Resumen

Objetivo: Determinar el nivel de conocimiento y aceptación que tienen las madres de niños menores de 5 años sobre la vacunación.

Métodos: Se realizó el análisis estadístico en el programa estadístico GraphPad Prism. Se estimaron frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central y dispersión para variables numéricas. Se asoció el nivel de conocimiento y aceptación sobre la vacunación con las variables mediante de Chi cuadrada de Pearson.

Resultados: El nivel de conocimiento que predominó fue alto (70.3%) y se encontró asociado a la edad ($p=0.00$), escolaridad ($p=0.00$) y ocupación ($p=0.03$). La ocupación más frecuente fue ama de casa (47.1%), la escolaridad con mayor frecuencia fue educación profesional (3.5%), la mayoría fueron mujeres casadas (60.2%) y católicas (81.2%)

Conclusiones: Se confirma la hipótesis nula de nuestro estudio obteniendo que el 70.3% de la población tiene un conocimiento alto acerca de la vacunación en niños menores de 5 años, además se encontró que este conocimiento se encuentra asociado a la edad, escolaridad y ocupación de las madres participantes en este estudio.

Palabras clave: Nivel de conocimiento; actitudes; vacunas.

Abstract

Objective: Determine the level of knowledge and acceptance that mothers of children under 5 years of age have about vaccination.

Methods: Statistical analysis was performed using the GraphPad Prism statistical program. Absolute frequencies and percentages were estimated for the qualitative variables, and measures of central tendency and dispersion for numerical variables. The level of knowledge and acceptance of vaccination was associated with the variables using Pearson's Chi-square.

Results: The level of knowledge that prevailed was high (70.3%) and was associated with age ($p=0.00$), education ($p=0.00$) and occupation ($p=0.03$). The most frequent occupation was housewife (47.1%), the most frequent schooling was professional education (3.5%), the majority were married women (60.2%) and Catholics (81.2%).

Conclusions: The null hypothesis of our study is confirmed, obtaining that 70.3% of the population has high knowledge about vaccination in children under 5 years of age, it was also found that this knowledge is associated with age, schooling and occupation of the mothers participating in this study.

Key words: Level of knowledge; attitudes; vaccines.

Variabilidad del patrón de sensibilidad alérgica en adultos mayores

Juancarlos Manuel Velásquez-Rodríguez, Gandhi Fernando Pavón-Romero

Departamento de Investigación en Inmunogenética y Alergia, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

Correspondencia

Juancarlos Manuel Velásquez Rodríguez
juancarlosmvr94@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1258

Resumen

Objetivo: Describir el patrón de sensibilidad alérgica en adultos mayores.

MÉTODOS: Se incluyeron AM (≥ 60 años) con diagnóstico de enfermedad respiratoria alérgica en quienes se identificó la sensibilidad mediante *prick* con extractos ALK-abello (Port Washington, NY, Estados Unidos). Los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva y se compararon con una serie de adultos jóvenes en relación 3:1. Los análisis de asociación se realizaron con prueba de χ^2 usando el software SPSSv.21 (SPSS software, IBM, NY, EUA)-

Resultados: Se identificaron 17 AM, predominantes mujeres (70%) edad promedio de 64 años, 52% padecían asma y 47% rinitis alérgica, 82% eran polisensibles predominantemente intradomiciliares (82%), el más frecuente *Dermatophagoides pteronyssinus* (50%), disminuyendo a $\leq 18\%$ ($p < 0.01$) a diversas especies (*Ligustrum vulgare*, *Salsola kali*, *Periplaneta americana*, *Canis familiaris*, *Juniperus sp* y *Fraxinus sp*). Interesantemente, los AM fueron más sensibles a ácaros en comparación con adultos jóvenes ($p < 0.01$ /OR= 8.92). Esto se puede deber a que la reactividad de la piel pudiera disminuir con la edad.

Conclusiones: La principal sensibilidad alérgica que puede ser identificada por técnicas convencionales en adultos mayores es el *Dermatophagoides pteronyssinus*, hasta en un 50%.

Palabras clave: Asma; sensibilidad.

Abstract

Objective: Describe the pattern of allergic sensitivity in elderly.

Methods: Elderly (>60 years old) with a diagnosis of allergic respiratory disease in whom sensitivity was identified by pricking with ALK-abello extracts (Port Washington, NY, United States) were included. The results were analyzed using descriptive statistics and compared with a series of young adults in a 3:1 ratio. Association analyzes were performed with χ^2 test using SPSSv.21 software (SPSS software, IBM, NY, USA).

Results: 17 elderlies, predominantly women were identified (70%) with an average age of 64 years, 52% suffered from asthma and 47% allergic rhinitis, 82% were predominantly intradomiliary polysensitive (82%), the most frequent being *Dermatophagoides pteronyssinus* (50%), decreasing to $< 18\%$ ($p < 0.01$) to various species (*Ligustrum vulgare*, *Salsola kali*, *Periplaneta americana*, *Canis familiaris*, *Juniperus sp* and *Fraxinus sp*). Interestingly, AM were more sensitive to mites compared to young adults ($p < 0.01$ /OR= 8.92). This may be because the reactivity of the skin may decrease with age.

Conclusions: The main allergic sensitivity that can be identified by conventional techniques in elderly is *Dermatophagoides pteronyssinus*, up to 50%.

Key words: Asthma; Sensitivity.

Regulación de la expresión de IL-33 e IL-17 por la modulación farmacológica de HIF-1 en un modelo murino de inflamación alérgica pulmonar

Guillermina J. Baay-Guzmán, Aaron Pavel Rodríguez-Hernández, Anaya-Estrada D, Rodríguez-Jimenez M, Cocoltzi-Bautista JE, Hernández-Cueto D, Luria-Perez R

Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas,
Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad
de México.

Correspondencia

Guillermina J. Baay Guzmán
guillebaay@hotmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1273

Resumen

Objetivo: Evaluar el efecto de la modulación farmacológica de HIF-1 en la expresión de IL-33 e IL-17 en un modelo murino de inflamación alérgica pulmonar (IAP) con diferentes grados de severidad.

Métodos: 5 ratones/grupo recibieron ovoalbúmina (OVA) 1(leve), 2(moderada) o 3(severa) retos vía i.t. previa sensibilización como alérgeno, además los grupos de inducción o inhibición de HIF-1 α , recibieron EDHB (OVA+EDHB) i.p. o 2ME (OVA+2ME) i.t. respectivamente. Los grupos controles recibieron solución salina (SS) de igual forma. Se realizaron tinciones de HE (infiltrado inflamatorio), PAS (producción de moco) e inmunohistoquímicas de HIF-1 α , IL-33, IL-17, analizando cuantitativamente por patología digital.

Resultados: Obtuvimos diferentes grados de severidad a mayor número de retos, incrementando la expresión de HIF-1, correlacionando con la expresión de IL-33/IL-17. Aumentando o disminuyendo, respectivamente por la modulación farmacológica.

Conclusiones: Lo anterior sugiere que la alta expresión de HIF-1 favorece la producción de IL-33 e IL-17 contribuyendo al daño en el tejido pulmonar y la severidad de la enfermedad y estas pueden ser reguladas a través de la modulación de HIF-1.

Palabras clave: Factor inducible en hipoxia 1 (HIF-1); inflamación alérgica pulmonar (IAP); IL-33; IL-17; 3,4-dihidroxibenzoato de etilo (EDHB); 2-metoxiestradiol (2-ME).

Abstract

Objective: To evaluate the effect of pharmacological modulation of HIF-1 on the expression of IL-33 and IL-17 in a murine model of allergic pulmonary inflammation (API) with different degrees of severity.

Methods: 5 mice/group received ovalbumin (OVA) 1(mild), 2(moderate) or 3(severe) challenges via i.t. prior to allergen sensitization, in addition to the HIF-1 induction or inhibition groups, received EDHB (OVA+EDHB) i.p. or 2ME (OVA+2ME) i.t. respectively. Control groups received saline solution (SS) in the same way. HE (inflammatory infiltrate), PAS (mucus production) and immunohistochemical staining for HIF-1 α , IL-33, IL-17 were performed, quantitatively analyzing by digital pathology.

Results: We obtained different degrees of severity with a greater number of challenges, increasing the expression of HIF-1, correlating with the expression of IL-33/IL-17. Increasing or decreasing, respectively by pharmacological modulation.

Conclusions: The above suggests that the high expression of HIF-1 favors the production of IL-33 and IL-17 contributing to the damage in lung tissue and the severity of the disease and these can be regulated through the modulation of HIF-1.

Key words: Hypoxia inducible factor 1 (HIF-1); allergic lung inflammation (API); IL-33; IL-17; ethyl 3,4-dihydroxybenzoate (EDHB); 2-methoxyestradiol (2-ME).

Diagnóstico de alergia inmediata para penicilina: estudio piloto

Julinela Armenta-Morales, Dulce Mariel Ruiz-Sánchez, Daniela Rivero-Yeverino, José Sergio Papaqui-Tapia, Juan Jesús Ríos-López, Aida Inés Lopez-García, Chrystopherson Caballero-López, Yosahandi Pacheco-Jiménez

Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario de Puebla, Puebla, México.

Correspondencia

Julinela Armenta Morales
dra.armenta11@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1261

Resumen

Objetivos: Confirmar la presencia de alergia a penicilina y amoxicilina mediante pruebas de exposición *in vivo*, en pacientes que refieren antecedente de reacción inmediata con estos medicamentos.

Métodos: Estudio observacional, transversal, descriptivo y prolectivo. Se incluyeron pacientes entre 12 y 60 años con antecedente de reacción inmediata tras administración de penicilina y/o amoxicilina. Se realizaron pruebas cutáneas por prick e intradérmicas con bencilpeniciloil polilisina y penicilina G, así como desafío oral con amoxicilina.

Resultados: Se incluyeron 10 pacientes femeninos y 3 masculinos. La edad promedio fue 39 años. En 84,6% de los casos la última reacción adversa a medicamentos ocurrió 10 años atrás y en todos los casos se manifestó con urticaria. Sólo en el 38,4% se corroboró alergia a penicilina. La reacción adversa más frecuente, tras las pruebas de exposición *in vivo* fue prurito en el 23%.

Conclusiones: Los pacientes con sospecha de alergia a penicilina se deben evaluar mediante pruebas de exposición *in vivo* con los determinantes mayores y menores, para corroborar o descartar reacciones alérgicas y mejorar las condiciones de tratamiento.

Palabras clave: Alergia, penicilina; bencilpeniciloil polilisina; penicilina G.

Abstract

Objectives: To confirm the presence of allergy to penicillin and amoxicillin by *in vivo* exposure tests in patients with a history of immediate reaction to these drugs.

Methods: Observational, cross-sectional, descriptive and prolective study. Patients between 12 and 60 years old with a history of immediate reaction after administration of penicillin and/or amoxicillin were included. Skin prick and intradermal tests were performed with benzylpenicilloil polylysine and penicillin G, as well as oral challenge with amoxicillin.

Results: Ten female and 3 male patients were included. The mean age was 39 years. In 84.6% of the cases the last adverse drug reaction occurred 10 years ago and in all cases it manifested with urticaria. Allergy to penicillin was corroborated in only 38.4% of cases. The most frequent adverse reaction after *in vivo* exposure tests was pruritus in 23%.

Conclusions: Patients with suspected penicillin allergy should be evaluated by *in vivo* exposure testing with major and minor determinants to corroborate or rule out allergic reactions and improve treatment conditions.

Key words: Allergy; Penicillin; Benzylpenicilloil polylysine; Penicillin G.

Prevalencia alergia a proteína leche de vaca con escala COMISS, IMPE Chihuahua, marzo a mayo 2022, serie de casos

Pedro A. Villegas-Meza

Universidad de Durango, Campus Chihuahua.

Correspondencia

Pedro A. Villegas Meza
pedro.villegas26@hotmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1266

Resumen

Objetivo: Conocer la prevalencia de la APLV con la escala CoMISS en pacientes de la consulta externa de pediatría en el instituto municipal de pensiones de chihuahua. en el periodo de marzo a mayo 2022, serie de casos.

Métodos: Se realizó una búsqueda sobre las consultas de APLV en el periodo de marzo a mayo 2022, se solicitó el permiso y consentimiento informado para acceder al expediente clínico y de manera retrospectiva, se realizó estudio analítico, observacional, no experimental, descriptivo, se aplicó la escala COMISS, y formulando serie de casos.

Resultados: La prevalencia de APLV es de 0.3%, Los pacientes positivos APLV no tuvieron diferencias estadísticamente significativas con los sospechosos en cuanto a edad, edad gestacional, peso al nacer, edad de la madre, atopia o tabaco. Presentando una serie de casos.

Conclusiones: la prevalencia de APLV con el uso de COMISS fue del 0.3%, menor a la prevalencia a nivel mundial. Se sugiere el uso más amplio de esta escala para considerar esta patología y lograr un diagnóstico más certero.

Palabras clave: Síntomas gástricos; alergia; lactancia; pediatría; proteína de leche de vaca; reacción.

Abstract

Objective: To know the prevalence of CMPA with the scale in patients of the pediatrics external consultation in the Municipal Institute of Pension of Chihuahua in period from march to may 2022, Series of cases.

Methods: A search was carried out on CMPA consultations in the period from March to May 2022, permission and informed consent was requested to access the clinical file and retrospectively, an analytical, observational, non- experimental, descriptive study was carried out., the COMISS scale was applied, and formulated a series of cases.

Results: The prevalence of CMPA is 0.3%. CMPA positive patients did not have statistically significant differences with the suspects in terms of age, gestational age, birth weight, maternal age, atopy or tobacco. Presenting a series of cases.

Conclusions: The prevalence of CMA with the use of COMISS was 0.3%, lower than the prevalence worldwide. The wider use of this scale is suggested to be considered in order to achieve a more accurate diagnosis.

Key words: Gastric symptoms; Allergy; Lactation; Pediatrics; Cow's milk protein; Reaction.

Asociación de exposición a humo de camiones en adolescentes con asma de un centro de referencia del noreste de México

Valeria González-González, Sandra Nora González-Díaz, Carlos Macouzet-Sánchez, Laura Abigail Martínez-Manzano, Rosa Ivett Guzmán-Avilán, Daniel Verduzco-Félix

Centro de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Correspondencia

Valeria González González
valegzz99@hotmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1290

Resumen

Objetivo: Comparar si los adolescentes que están expuestos a humo de camiones tienen mayor prevalencia de sintomatología de asma contra quienes no están expuestos.

Métodos: Estudio transversal, descriptivo y comparativo. Se incluyeron adolescentes de 13 y 14 años de edad quienes completaron un cuestionario autoinformado. Los sujetos se seleccionaron siguiendo la misma metodología que en la fase III de ISAAC. Se les realizó una encuesta epidemiológica para la presencia de síntomas. Exposición al humo de camiones se definió como el paso de camiones la mayoría del día a percepción del paciente. La distribución fue evaluada con la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Comparaciones con prueba de Chi-cuadrada o T de Student, según corresponda. Un valor de $p \leq 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados: Se incluyeron un total de 492 pacientes. Las variables demográficas se pueden observar en la Tabla 1. Al realizar la asociación entre los grupos de adolescentes con asma que se encuentran expuestos a humo de camiones se encontró una diferencia significativa en la prevalencia de sintomatología respiratoria y asma (26.0% vs 9.6%, $p = 0.000$).

Conclusión: Los pacientes adolescentes con asma que se encuentran expuestos al humo de camiones demostraron tener diferencia significativa en la presencia de sintomatología respiratoria y asma en comparación con los pacientes sin exposición.

Palabras clave: Asma, camión, adolescentes, contaminación, humo.

Abstract

Objective: To compare whether adolescents who are exposed to truck smoke have a higher prevalence of asthma symptomatology versus those who are not exposed.

Methods: A cross-sectional, descriptive, and comparative study. Adolescents aged 13 and 14 years were included and completed a self-report questionnaire. Subjects were selected following the same methodology as in ISAAC phase III. They underwent an epidemiological survey for the presence of symptoms. Exposure to truck smoke was defined as passing trucks most of the day as perceived by the patient. The distribution was assessed with the Kolmogorov-Smirnov test. Comparisons with Chi-square or Student's t-test, as appropriate. A value of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Results: A total of 492 patients were included. The demographic variables can be seen in Table 1. When performing the association between the groups of adolescents with asthma exposed to truck smoke, a significant difference was found in the prevalence of respiratory symptomatology and asthma (26.0% vs 9.6%, $p=0.000$) (Table 1).

Conclusion: Adolescent patients with asthma who are exposed to truck smoke demonstrated a significant difference in the presence of respiratory symptomatology and asthma compared to patients without exposure.

Key words: Asthma; Truck; Adolescents; Pollution; Smoke.

Experiencia inicial de Lanadelumab en una paciente mexicana con angioedema hereditario tipo I

Carolina García-Rosas,¹ J. Jesús López-Tiro,² Angélica Contreras-Contreras,² Martha Ruiz-Peñaloza,¹ Zayra Estefanía Ortiz-Monteón²

¹ Residente de segundo año de Alergia e Inmunología Clínica.

² Médico adscrito al servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México.

Correspondencia

Carolina García Rosas
carolina-garos@hotmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1270

Resumen

Antecedentes: El angioedema hereditario tipo 1 (AEH1) es un trastorno autosómico dominante, caracterizado por la carencia cuantitativa y cualitativa del C1 inhibidor, producción excesiva de bradicinina y causar angioedema recurrente en diversos grados de severidad que afecta la calidad de vida y la vida misma de los pacientes. Lanadelumab es un anticuerpo monoclonal humano, inhibidor específico de la calicreína plasmática, aprobado para profilaxis a largo plazo del AEH1.

Reporte de caso: Paciente femenina de 59 años, con diagnóstico de AEH 1 desde noviembre de 1987, sin respuesta terapéutica a danazol, plasma fresco congelado ni C1 inhibidor derivado del plasma intravenoso, requerimiento de 3 a 9 ampollas mensuales de acetato de icatibant por angioedema laríngeo, cutáneo y visceral con índices de calidad de vida sumamente alterada. Se inició lanadelumab 300 mg cada 14 días subcutánea. Al inicio del tratamiento el puntaje de AECT1 fue de 1 punto; AE-QoL2: 57 puntos, AAS3: 32 puntos, realizándose un seguimiento a los 5, 10 y 12 meses. Al año de tratamiento, los registros mostraron un AECT1 de 19 puntos; AE-QoL2: 36 puntos y AAS3: 5 puntos. El requerimiento de acetato de icatibant ha sido a no más de 3 ampollas por mes.

Conclusión: En concordancia a la literatura, lanadelumab ofreció al caso, una importante disminución de la actividad del angioedema y un impacto significativamente positivo en la calidad de vida de la paciente, constatando que lanadelumab es una opción eficaz en la profilaxis a largo plazo del AEH.

Palabras claves: Angioedema, hereditario, lanadelumab, calidad de vida.

Abstract

Background: Hereditary angioedema type 1 (HAE1) is an autosomal dominant disorder, characterized by quantitative and qualitative deficiency of C1 inhibitor, excessive production of bradykinin and causing recurrent angioedema in varying degrees of severity that affects quality of life and life itself. from the patients. Lanadelumab is a human monoclonal antibody, a specific inhibitor of plasma kallikrein, approved for long-term prophylaxis of HAE1.

Case report: A 59-year-old female patient, diagnosed with HAE 1 since November 1987, without therapeutic response to danazol, fresh frozen plasma, or C1 inhibitor derived from intravenous plasma, requiring 3 to 9 monthly vials of icatibant acetate due to angioedema. laryngeal, cutaneous and visceral with highly altered quality of life indices. Lanadelumab 300 mg subcutaneously every 14 days was started. At the start of treatment, the AECT1 score was 1 point; AE-QoL2: 57 points, AAS3: 32 points, being followed up at 5, 10 and 12 months. After one year of treatment, the records showed an AECT1 of 19 points; AE-QoL2: 36 points and AAS3: 5 points. The requirement for icatibant acetate has been no more than 3 vials per month.

Conclusion: In accordance with the literature, lanadelumab offered a significant decrease in angioedema activity and a significantly positive impact on the patient's quality of life, confirming that lanadelumab is an effective option for long-term HAE prophylaxis.

Key words: Angioedema, hereditary, lanadelumab, quality of life.

Anafilaxia perioperatoria a sevoflurano, un caso muy raro

Andrea Guadalupe González-Vallejo, Hernandez-López E

Correspondencia

Andrea Guadalupe González Vallejo

dra.gonzalezvallejo@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1271

Resumen

Antecedentes: La anafilaxia perioperatoria puede amenazar la vida del paciente. La incidencia global se estima 1 entre 10.000-20.000 procedimientos. Los agentes más frecuentes son bloqueadores neuromusculares, látex y antibióticos. Hay muy pocos reportes de alergia a anestésicos inhalados como el sevoflurano, el cual se considera relativamente seguro en pacientes con alergia a fármacos.

Reporte de caso: Paciente de 12 años, ingresó en oncología, diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Antecedente de dos reacciones de hipersensibilidad perioperatorias. En primer evento se administró lidocaína y rupivacaína, presentó urticaria, manejado con antihistamínico. Segunda ocasión recibió sólo sevoflurano y presentó anafilaxia, tratado con adrenalina intramuscular. Posteriormente durante terapia intratecal, recibió sevoflurano, presentó rash e hipotensión arterial, manejo nuevamente con adrenalina, con remisión total de síntomas. Retrospectivamente criterios de Brighton nivel I de certeza, clasificada grave por Brown. Se sospechó hipersensibilidad a sevoflurano, descartando otros anestésicos como lidocaína y rupivacaina con pruebas cutáneas intradérmicas negativas. Se solicitaron componentes moleculares para látex con resultados negativos para Hev b 1, Hev b 3, Hev b 6. Por lo anterior y asociado a las características del fármaco se realiza prueba de activación de basófilos para sevoflurano con un porcentaje de activación del 50% (positivo). Se confirma anafilaxia perioperatoria por sevoflurano.

Conclusión: Deben considerarse todos los fármacos involucrados en las reacciones de hipersensibilidad perioperatoria, para establecer alternativas adecuadas y seguras de tratamiento de este pequeño grupo de pacientes.

Palabras clave: Anafilaxia; anestésicos; perioperatorio; sevoflurano; BAT.

Abstract

Background: Perioperative anaphylaxis can be life-threatening. The global incidence is estimated to be 1 in 10,000-20,000 procedures. The most common agents are neuromuscular blockers, latex, and antibiotics. There are very few reports of allergies to inhaled anesthetics such as sevoflurane, which is considered relatively safe in patients with drug allergies.

Case report: 12-year-old patient, admitted to oncology, diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. History of two perioperative hypersensitivity reactions. In the first event, lidocaine and ropivacaine were administered, he presented urticaria, managed with an antihistamine. On the second occasion, he received only sevoflurane and presented anaphylaxis, treated with intramuscular adrenaline. Later during intrathecal therapy, he received sevoflurane, he presented rash and arterial hypotension, managed again with adrenaline, with total remission of symptoms. Retrospectively Brighton criteria level I of certainty, classified as serious by Brown. Hypersensitivity to sevoflurane was suspected, ruling out other anesthetics such as lidocaine and ropivacaine with negative intradermal skin tests. Molecular components for latex were requested with negative results for Hev b 1, Hev b 3, Hev b 6. Due to the above and associated with the characteristics of the drug, a basophil activation test for sevoflurane was performed with an activation percentage of 50% (positive). Perioperative anaphylaxis due to sevoflurane is confirmed.

Conclusion: All drugs involved in perioperative hypersensitivity reactions should be considered to establish adequate and safe treatment alternatives for this small group of patients.

Key words: Anaphylaxis; Anesthetics; Perioperative; Sevoflurane; BAT.

Absceso cerebral como manifestación inicial de Deficiencia específica de anticuerpos

Leysi Nury Jiménez-Vázquez, Omar Josué Saucedo-Ramírez, Blanca Del Río-Navarro

Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gomez, Ciudad de México.

Correspondencia

Leysi Nury Jiménez Vázquez
leysi_jvazquez@hotmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1291

Resumen

Antecedentes: La deficiencia específica de anticuerpos (SAD) es un error innato de la inmunidad, en pacientes de más de 2 años, caracterizada por niveles de inmunoglobulinas y subclases de IgG normales, pero con infecciones recurrentes y respuestas de anticuerpos disminuidas a antígenos polisacáridos.

Reporte de caso: Femenina de 10 años, previa sana, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Conocida en esta institución por cuadro de cefalea, vómitos y paresias. Se realiza TAC de cráneo, donde se observan 4 abscesos cerebrales, edema y desplazamiento de la línea media, se realiza trepano frontal derecha y drenaje de abscesos, manejo antimicrobiano por infectología, hemocultivos, tinción de Gram y cultivos de material de drenaje negativos. Valorado por alergia e inmunología, por abscesos en foco profundo, se realizó abordaje para descartar error innato de la inmunidad, inmunoglobulinas, isohemaglutininas, citometría de flujo y respuesta a antígenos proteicos normales. Se solicitan anticuerpos contra antígenos polisacáridos post vacunación, donde se observa respuesta a solo 2 serotipos (respuesta del 18.1%), con subclases de IgG normales, se integra diagnóstico de deficiencia específica de anticuerpos y se inicia manejo con inmunoglobulina a dosis de reemplazo, así como vacunación anual con 13 valente.

Conclusión: El SAD se ha considerado un problema que puede resolverse con el tiempo, especialmente en niños, pero en otros puede evolucionar hacia formas más severas de inmunodeficiencia humoral. Las decisiones de tratar con antibióticos profilácticos y/o gammaglobulina están guiadas por el juicio clínico, estudios pequeños y documentos de consenso recientes, que pueden evolucionar con el tiempo.

Palabras clave: Absceso cerebral; deficiencia específica de anticuerpo; antígenos polisacáridos.

Abstract

Background: Specific antibody deficiency (SAD) is an inborn error of immunity, in patients older than 2 years, characterized by normal immunoglobulin levels and IgG subclasses, but with recurrent infections and decreased antibody responses to polysaccharide antigens.

Case report: A 10-year-old female, previously healthy, with no significant family history. She is known in this institution for symptoms of headache, vomiting and paresis. A CT scan of the skull was performed, where 4 brain abscesses, edema and displacement of the midline were observed, a right frontal trephine was performed and abscess drainage, antimicrobial management for infectology, blood cultures, Gram staining and cultures of negative drainage material. Assessed for allergy and immunology, for abscesses in deep focus, an approach was performed to rule out inborn error of immunity, immunoglobulins, isohemagglutinins, flow cytometry and response to normal protein antigens. Antibodies against post-vaccination polysaccharide antigens are requested, where a response to only 2 serotypes (18.1% response) is observed, with normal IgG subclasses, a diagnosis of specific antibody deficiency is integrated and management with immunoglobulin at replacement doses is started, as well as annual vaccination with 13 valent.

Conclusion: SAD has been considered a problem that can be resolved over time, especially in children, but in others it can evolve into more severe forms of humoral immunodeficiency. Decisions to treat with prophylactic antibiotics and/or gamma globulin are guided by clinical judgment, small studies, and recent consensus documents, which may evolve over time.

Key words: Brain abscess; Specific antibody deficiency; Polysaccharide antigens.

Desensibilización a Rituximab en paciente con proteinuria persistente secundaria a LES

Nayeli Servín-Suárez, Alicia Méndez-Gómez, Karla Korkowski-Uviña, Héctor Carrillo-Murillo, Eduardo Torres-Rojo, Margarita Ortega-Cisneros, Itzel Vianey Ochoa-García

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

Correspondencia

Nayeli Servín Suárez
nayeliservinsz@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1288

Resumen

Introducción: El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico Anti-CD20, siendo tratamiento de enfermedades linfoproliferativas y trastornos reumatológicos; las reacciones de hipersensibilidad (RHS) se asocian con la infusión, liberación de citocinas, tipo I (IgE/no-IgE), mixtas, tipo III y IV. La desensibilización busca inducir tolerancia temporal disminuyendo probabilidad de manifestaciones clínicas mediante administración gradual de dosis total del medicamento, siendo células blanco del procedimiento, basófilos y mastocitos, previniendo su activación.

Reporte de caso: El objetivo es presentar un protocolo de desensibilización personalizado en paciente femenino de 36 años, con Lupus eritematoso sistémico (LES) tratada previamente con rituximab en 2019, 4 dosis, presentando durante cuarta administración, a los 10 minutos, disnea, sensación de cuerpo extraño en faringe, dolor torácico, angioedema y alteración neurológica. Requiriendo nueva administración de rituximab por proteinuria persistente secundario a LES. Previa realización de pruebas cutáneas (negativas), se realiza esquema de desensibilización de 13 pasos con 3 concentraciones (solución: A [1:100], B [1:10] y C [1:1]). Ya que sólo 52% de RHS a rituximab resultan positivas en pruebas cutáneas y ante grado de reacción (grave), se decide desensibilización, basado en reacciones presentadas por paciente y contexto clínico. Logrando llegar a dosis acumulada de 897.87 mg en un periodo de 5 horas, sin reacciones durante ni posterior a procedimiento, concluyéndose exitosamente.

Conclusión: Mediante realización de protocolos de desensibilización se permite administración de un medicamento, ofreciendo una opción terapéutica segura, cuando éste es tratamiento de elección en pacientes sensibilizados previamente, ofreciendo una alternativa cuando los beneficios superan los riesgos de su administración.

Palabras clave: Desensibilización; rituximab; protocolos; reacción; hipersensibilidad.

Abstract

Introduction: Rituximab is an Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody, being the treatment of lymphoproliferative diseases and rheumatological disorders; hypersensitivity reactions (HRS) are associated with infusion, cytokine release, type I (IgE/non-IgE), mixed, type III and IV. Desensitization seeks to induce temporary tolerance, decreasing the probability of clinical manifestations through gradual administration of the total dose of the drug, being target cells of the procedure, basophils, and mast cells, preventing their activation.

Case report: The objective is to present a personalized desensitization protocol in a 36-year-old female patient with systemic lupus erythematosus (SLE) previously treated with rituximab in 2019, 4 doses, presenting during the fourth administration, after 10 minutes, dyspnea, feeling foreign body in the pharynx, chest pain, angioedema, and neurological alteration. Requiring new administration of rituximab due to persistent proteinuria secondary to SLE. After performing skin tests (negative), a 13-step desensitization scheme was performed with 3 concentrations (solution: A [1:100], B [1:10] and C [1:1]). Since only 52% of RHS to rituximab are positive in skin tests and given the degree of reaction (serious), desensitization is decided, based on reactions presented by patient and clinical context. Achieving a cumulative dose of 897.87 mg in a period of 5 hours, without reactions during or after the procedure, concluding successfully.

Conclusion: By carrying out desensitization protocols, the administration of a drug is allowed, offering a safe therapeutic option, when this is the treatment of choice in previously sensitized patients, offering an alternative when the benefits outweigh the risks of its administration.

Key words: Desensitization; rituximab; protocols; reaction; hypersensitivity.



Asociación entre rinitis alérgica e hiposmia

Tania González-Mendoza, Karen Miroslava Piña-Ramos

Médico Cirujano y Partero, Pediatría; Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica avalado por la Universidad de Guadalajara. Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, Instituto de Seguridad Social de los Trabajadores del Estado, Zapopan, Jalisco.

Correspondencia

Tania González Mendoza
tglezm@hotmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1257

Resumen

Objetivo: Determinar la asociación entre la RA y la frecuencia de hiposmia.

Métodos: Estudio transversal, casos y controles de carácter censal no probabilístico en sujetos entre 14 a 50 años. Se identificó RA mediante síntomas clínicos y pruebas cutáneas positivas. La función olfatoria fue evaluada con el *Sniffin Sticks Screening Test*. Esta investigación fue aprobada por los Comités de Ética e Investigación del Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías" del ISSSTE: ZAPOPAN ISSSTE/CEI/488/2020.

Resultados: Se incluyeron 147 pacientes, 62 con RA y 85 controles. La edad promedio fue de 33 años (35 años en RA y 31 años en controles). Como medida de asociación se calculó la razón de prevalencia estimando que aquellos con RA tienen 2.2 veces más riesgo de tener hiposmia, que los controles. Asimismo, entre ellos hubo una discrepancia calculada de 12.5509 (discrepancia esperada 3.84), y una significancia de 0.00039 ($p=0.00039$).

Conclusión: La RA representa un proceso inflamatorio sistémico crónico que condiciona a hiposmia. Su correlación se ha informado de 23 al 48%.¹ A su vez, es importante considerar el papel que juega el olfato en el reconocimiento e interacción con nuestro entorno, y consecuentemente la afección a la calidad de vida de quien lo padece. La RA incrementa significativamente el riesgo de padecer hiposmia.

Palabras clave: Rinitis alérgica; asociación; hiposmia; olfato.

Abstract

Objective: To determine the association between AR and the frequency of hyposmia.

Methods: Cross-sectional, case-control, non-probabilistic census survey in subjects between 14 and 50 years of age. AR was identified by clinical symptoms and positive skin tests. Olfactory function was assessed with the Sniffin Sticks Screening Test. This research was approved by the Ethics and Research Committees of the ISSSTE Regional Hospital "Dr. Valentín Gómez Farías": ZAPOPAN ISSSTE/CEI/488/2020.

Results: A total of 147 patients were included, 62 with AR and 85 controls. The average age was 33 years (35 years in AR and 31 years in controls). As a measure of association, the prevalence ratio was calculated, estimating that those with AR have 2.2 times more risk of having hyposmia than controls. Likewise, between them there was a calculated discrepancy of 12.5509 (expected discrepancy 3.84), and a statistical significance of 0.00039 ($p=0.00039$).

Conclusion: AR represents a chronic systemic inflammatory process that leads to hyposmia. Its correlation has been reported from 23 to 48%.¹ Likewise, it is important to consider the role that olfaction plays in recognizing and interacting with our environment, and consequently the impact on the quality of life of those who suffer from it. AR significantly increases the risk for suffering hyposmia.

Key words: Allergic rhinitis; association; hyposmia; smell.

Control de asma grave predominantemente eosinofílica con el uso de anti IL-5

Martha Alicia Ruiz-Peñaloza, José Jesús López-Tiro, Zayra Estefanía Ortiz-Monteón,
Carolina García-Rosas

Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

Correspondencia

Martha Alicia Ruiz Peñaloza
martha.rpz22@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1269

Resumen

Antecedentes: El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de vías respiratorias, provocada por células y mediadores inflamatorios, asociado a disfunción del músculo liso, provocando obstrucción variable del flujo aéreo. Con mecanismos inmunoinflamatorios tipo 2 altos, bajos y mixtos (endotipos). Asma grave es aquella que requiere paso 4 o 5 de tratamiento (GINA 2023). El fenotipo TH2 Alto, no alérgico con eosinofilia y FENO, es el segundo más común. Afecta a 300 millones de personas alrededor del mundo.

Objetivo: Describir biomarcadores de asma, posterior al uso de antiinterleucina 5, Benralizumab, en adultos con asma grave.

Métodos: Reporte de casos, estudio descriptivo. Se incluyeron pacientes con asma grave eosinofílica y rinosinusitis crónica polipósica en tratamiento con anti-IL5, evaluando biomarcadores inflamatorios

Resultados: En 8 pacientes se midieron eosinófilos séricos, FENO, ACT, espirometría y exacerbaciones al inicio y 6 meses después del tratamiento. El FEV1-FVC fue 51% con mejoría hasta 95% después. 5 pacientes tenían FENO >45 ppm posteriormente solo 3 continuaron inflamados. Eosinofilia 150 células y posteriormente solo 1 paciente persistió con eosinofilia 200 células. ACT inicial < 19 en 7 pacientes ACT final >19 en 7 pacientes. Exacerbaciones 8 pacientes con 2 o más exacerbaciones posteriormente solo 1 paciente presentó exacerbación.

Conclusión: El uso de antiinterleucina 5 (Benralizumab) si disminuye marcadores inflamatorios, mejora el control y número de exacerbaciones a corto plazo. Los anticuerpos monoclonales (Anti IL-5), si mejoran biomarcadores inflamatorios si se toman en cuenta características clínicas y biomarcadores inflamatorios favorece adecuado control de asma.

Palabras clave: Asma grave eosinofílica; benralizumab; anti-interleucina 5; anticuerpos monoclonales.

Abstract

Background: Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, caused by inflammatory cells and mediators, associated with smooth muscle dysfunction, causing variable airflow obstruction. With high, low and mixed type 2 immunoinflammatory mechanisms (endotypes). Severe asthma is that which requires step 4 or 5 of treatment (GINA 2023). The TH2 High phenotype, non-allergic with eosinophilia and FENO, is the second most common. It affects 300 million people around the world.

Objective: Describe asthma biomarkers after the use of antiinterleukin 5, Benralizumab, in adults with severe asthma.

Methods: Case report, descriptive study. Patients with severe eosinophilic asthma and chronic polyposis rhinosinusitis under treatment with anti-IL5 were included, evaluating inflammatory biomarkers.

Results: Serum eosinophils, FENO, ACT, spirometry, and exacerbations were measured in 8 patients at baseline and 6 months after treatment. The FEV1-FVC was 51% with improvement up to 95% later. 5 patients had FENO >45 ppm subsequently only 3 continued to be inflamed. Eosinophilia 150 cells and subsequently only 1 patient persisted with eosinophilia 200 cells. Initial ACT < 19 in 7 patients Final ACT >19 in 7 patients. Exacerbations 8 patients with 2 or more exacerbations subsequently only 1 patient presented exacerbation.

Conclusion: The use of anti-interleukin 5 (benralizumab) does reduce inflammatory markers, improves control and number of exacerbations in the short term. Monoclonal antibodies (Anti IL-5), if they improve inflammatory biomarkers, if clinical characteristics and inflammatory biomarkers are taken into account, it favors adequate asthma control.

Key words: Severe eosinophilic asthma; benralizumab; anti-interleukin 5; monoclonal antibodies.



Síndrome de fiebre periódica, adenitis, faringitis y aftosis en un preescolar con síndrome de Asperger: reporte de caso

Raúl Alberto Montero-Vázquez

Departamento de Pediatría, Hospital General de Acapulco "El Quemado", Universidad Nacional Autónoma de México; Acapulco, Guerrero, México.

Correspondencia

Raúl Alberto Montero Vázquez
raulmvm@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1260

Resumen

Antecedentes: Las enfermedades autoinflamatorias son un grupo heterogéneo de patologías cuya prevalencia es indefinida hasta nuestra actualidad. Dentro de estas, el Síndrome de Fiebre Periódica, Adenitis, Faringitis y Aftosis (PFAPA, por sus siglas en inglés) se determina como la más común y de las mayormente estudiadas. Las alteraciones del neurodesarrollo y la conducta, entre estas las del Espectro Autista, son especialmente prevalentes en pacientes con enfermedades alérgicas y autoinmunes, sin embargo, hay poco documentado en cuanto a su relación con la autoinflamación.

Reporte de caso: Se muestra el caso de un paciente con Síndrome de Asperger con debut posterior de esta enfermedad autoinflamatoria.

Se obtienen 2 biometrías hemáticas semanales e inmunoglobulinas séricas completas, las cuales no muestran descenso en conteos de neutrófilos ni infraniveles ni supraniveles en las inmunoglobulinas.

Conclusión: Al reacudir a su cita de control refiere pico febril 2 días previos, el cual cesó con la administración del esteroide, ya si presencia de úlceras orales en esta ocasión, cumpliendo los criterios modificados de Marshall. Por igual, se nota un gran cambio en su desenvolvimiento y cooperación a la exploración. Se determina la dualidad de este síndrome autoinflamatorio en un paciente con Síndrome de Asperger.

Palabras clave: fiebre de origen a determinar, espectro autista, preescolar.

Abstract

Background: Autoinflammatory diseases are a heterogeneous group of pathologies whose prevalence is undefined to date. Within these, the Periodic Fever Syndrome, Adenitis, Pharyngitis and Aphthosis (PFAPA) is determined as the most common and the most studied. Neurodevelopmental and behavioral disorders, including those of the Autism Spectrum, are especially prevalent in patients with allergic and autoimmune diseases, however, there is little documented regarding their relationship with autoinflammation.

Case report: The case of a patient with Asperger Syndrome with subsequent onset of this autoinflammatory disease is shown.

Two weekly blood counts and complete serum immunoglobulins are obtained, which do not show a decrease in neutrophil counts or sublevels or supralevels in immunoglobulins.

Conclusion: When he returned to his follow-up appointment, he reported a feverish peak 2 days before, which ceased with the administration of the steroid, and if there was presence of oral ulcers on this occasion, fulfilling the modified Marshall criteria. Likewise, a great change is noted in their development and cooperation in exploration. The duality of this autoinflammatory syndrome in a patient with Asperger Syndrome is determined.

Keywords: fever of origin to be determined, autism spectrum, preschool.

Caso clínico: síndrome de DRESS por hidroxiclороquina

Pacheco-Jiménez Y, Ríos-López J, Caballero-López C, López-García A, Rivero-Yeverino D, Papaqui-Tapia J, Armenta-Morales J

Departamento de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla.

Correspondencia

Yosahandi Estefania Pacheco Jiménez
yosahandipacheco.j@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1262

Resumen

Antecedentes: El síndrome DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) es una reacción idiosincrática, se caracteriza por eosinofilia periférica y síntomas sistémicos: fiebre, exantema, linfadenopatía, hepatitis, linfocitos atípicos y elevación de enzimas hepáticas. La incidencia es de 1 por cada 10,000 exposiciones, mortalidad de 10 a 20%. El tratamiento se basa en la suspensión del fármaco sospechoso y en la aplicación de esteroides.

Reporte de caso: Masculino de 42 años con los siguientes antecedentes de importancia. AHF: madre y padre con Diabetes Mellitus tipo 2. APP: Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus tipo 2, y alergia a picadura de abeja. Padecimiento Actual: Lo inicia posterior a 8 días tras la ingesta de hidroxiclороquina por probable infección por SARS-COV-2, con cefalea, edema facial y de cuello, dermatosis descamativa en tronco y extremidades superiores, acude a clínica particular con evolución tórpida enviado a tercer nivel por aumento de edema facial y cuello, que amerito intubación orotraqueal, manejo con esteroides intravenosos y anti-histamínicos. Laboratorios a su ingreso: Leucocitos 20090, plaquetas 322 mil, eosinofilia (5%), elevación de enzimas hepáticas y lesión renal aguda, cumpliendo criterios J-SCAR. Se egresa por adecuada evolución con seguimiento por Alergia e Inmunología Clínica, el paciente persiste con lesiones descamativas posterior a 4 semanas y normalización de parámetros de laboratorios.

Conclusión: DRESS es una reacción adversa retardada. Es importante la presunción diagnóstica y la relación causal con los fármacos por la alta tasa de mortalidad.

Palabras Clave: DRESS, linfocitosis, eosinofilia, dermatosis descamativa, reacción adversa.

Abstract

Background: DRESS syndrome (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) is an idiosyncratic reaction characterized by peripheral eosinophilia and systemic symptoms: fever, exanthema, lymphadenopathy, hepatitis, atypical lymphocytes and elevated liver enzymes. The incidence is 1 per 10,000 exposures, mortality 10-20%. Treatment is based on suspension of the suspected drug and steroids.

Case report: A 42-year-old male with the following important antecedents. AHF: mother and father with Diabetes Mellitus type 2. APP: Arterial Hypertension, Diabetes Mellitus type 2, and bee sting allergy. Current Condition: He started 8 days after ingestion of hydroxychloroquine for probable SARS-COV-2 infection, with headache, facial and neck edema, desquamative dermatosis on trunk and upper extremities, went to private clinic with torpid evolution sent to third level for increased facial and neck edema, which merited orotracheal intubation, management with intravenous steroids and antihistamines.

Labs on admission: Leukocytes 20090, platelets 322 thousand, eosinophilia (5%), elevated liver enzymes and acute kidney injury, fulfilling J-SCAR criteria. The patient was discharged due to adequate evolution with follow-up by Allergy and Clinical Immunology, the patient persists with desquamative lesions after 4 weeks and normalization of laboratory parameters.

Conclusion: DRESS is a delayed adverse reaction. It is important the diagnostic presumption and the causal relationship with the drugs due to the high mortality rate.

Key words: DRESS syndrome; lymphocytosis; eosinophilia; desquamative dermatosis; adverse reaction.

Perfilamiento del paciente con asma grave eosinofílica para el tratamiento biológico con Mepolizumab y su efectividad en el control de la enfermedad

Zayra Ortiz-Monteón, Ruiz Peñalosa-Martha

Residente de segundo año de la subespecialidad de Alergia e Inmunología Clínica, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México.

Correspondencia

Zayra Ortiz Monteón
zayra_estefania@hotmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1264

Resumen

Antecedentes: El manejo del asma grave eosinofílica incluye tipificación para identificar fenotipos alérgicos, eosinofílicos y no TH2. Niveles elevados de eosinófilos se asocia a mayor nivel de IL-5. Los eosinófilos durante su migración a los tejidos diana, secretan proteínas que dañan el epitelio bronquial activado y se correlacionan con la gravedad del asma. Mepolizumab, anticuerpo monoclonal humanizado que se une y neutraliza la IL-5.

Objetivos: Describir experiencia con el uso de biológico anti-interleucina 5 Mepolizumab.

Métodos: Reporte de casos, estudio descriptivo. Se incluyeron pacientes con asma grave descontrolada, antecedente de Rinosinusitis con poliposis nasal y/o EREA. Eosinófilos ≥ 150 células/ μL , FeNO ≥ 25 ppb y espirometría con patrón obstructivo.

Resultados: Se incluyeron 6 pacientes mujeres con diagnóstico de Asma grave. Valores iniciales de eosinófilos de 180 – 630 c \acute{e} l/ μL , IgE 176 – 2500 Ui/ml, FENO 23 -39, ACT a los 2, 4 y 6 meses de uso, mínima de 9 y final máxima de 25. Mejoría considerable en la prueba ACT desde los primeros dos meses de uso, disminución de esteroide inhalado y 0 a 2 exacerbaciones en 6 meses.

Conclusión: Existen múltiples estudios, no se cuenta con reportes estadísticamente significativos para demostrar superioridad con el uso de algún biológico en específico, aunado a las diferentes limitantes económicas que existen en el país. Es necesario identificar poblaciones objetivo con los fenotipos que responderán a una terapia específica y dirigir el tratamiento. En México hay pocos centros hospitalarios con estas terapias, es necesario continuar con la evaluación constante y aporte de información para poder encontrar el tratamiento idóneo para la población mexicana.

Palabras claves: Asma grave eosinofílica, mepolizumab, anti-interleucina 5, eosinófilos, tratamiento biológico.

Abstract

Background: Management of severe eosinophilic asthma includes typing to identify allergic, eosinophilic and non-HT2 phenotypes. Elevated eosinophil levels are associated with higher IL-5 levels. Eosinophils during their migration to target tissues secrete proteins that damage the activated bronchial epithelium and correlate with asthma severity. Mepolizumab, a humanized monoclonal antibody that binds and neutralizes IL-5.

Objectives: To describe experience with the use of biological anti interleukin 5 Mepolizumab. **Methods:** Case report, descriptive study. We included patients with severe uncontrolled asthma, a history of rhinosinusitis with nasal polyposis and/or EREA. Eosinophils 150 cells/ μL , FeNO 25 ppb and spirometry with obstructive pattern.

Results: 6 women with a diagnosis of severe asthma were included. Initial eosinophil values of 180 - 630 c \acute{e} l/ μL , IgE 176 - 2500 Ui/ml, FENO 23 -39, ACT at 2, 4 and 6 months of use, minimum of 9 and maximum end of 25. Significant improvement in the ACT test from the first two months of use, decreased inhaled steroid and 0 to 2 exacerbations in 6 months.

Conclusion: There are multiple studies, there are no statistically significant reports to demonstrate superiority with the use of a specific biological, together with the different economic limitations that exist in the country. It is necessary to identify target populations with phenotypes that will respond to a specific therapy and direct treatment.

In Mexico there are few hospitals with these therapies, it is necessary to continue with the constant evaluation and contribution of information to find the right treatment for the Mexican population.

Key words: Severe eosinophilic asthma, mepolizumab, anti-interleucine 5, eosinophils, biological treatment.

Eritema pigmentado fijo secundario a AINE: Reporte de caso

Bryan Eduardo García-López,¹ Diana Mondragón-García,² Andrea Aidea Velasco-Medina,³
Guillermo Velázquez-Samano³

¹ Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

² Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud. Universidad Milpa Alta, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

³ Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Correspondencia

Eduardo García López Bryan
glbryan739@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1268

Resumen

Antecedentes: El eritema pigmentado fijo (EPF) es una reacción alérgica medicamentosa, de la cual no se conoce con exactitud la fisiopatología. Es más frecuente en la mujer con localización en la cara. Presentación clínica: mácula redonda u oval de color rojo-violáceo, bien delimitada, con edema con dolor, prurito y ardor. El diagnóstico es clínico, contraindicado el reto oral por posible reacción grave. Al retirar el fármaco, queda una hiperpigmentación residual violácea.

Reporte de caso: Femenina de 34 años con diagnóstico de rinitis alérgica y asma. Recibió tratamiento con ibuprofeno y cefalexina hace 1 mes debido a proceso infeccioso dental. Desde hace 2 semanas presenta lesiones dermatológicas caracterizadas por hiperpigmentación debajo de párpados inferiores, acompañado de dolor, ardor y prurito. A la exploración física en ambas regiones perioculares se observa pigmentación bien delimitada rojo-violáceo. La prueba de reto no se justifica, la historia clínica es el pilar diagnóstico. La indicación es suspender el medicamento de inmediato y vigilancia continua.

Conclusión: El EPF es una reacción a medicamentos relacionada con el consumo de fármacos. Genera un desafío para el diagnóstico debido al pobre conocimiento de las características de la dermatosis y un deficiente interrogatorio clínico y farmacológico. El abordaje del EPF requiere conocer las características clínicas de esta dermatosis, realizar el diagnóstico diferencial con otras lesiones e indicar la suspensión del medicamento responsable.

Palabras clave: Dermatitis; eritema pigmentado; hipersensibilidad a AINE; hiperpigmentación; efecto adverso.

Abstract

Background: Fixed erythema pigmento (FPE) is an allergic drug reaction, the pathophysiology of which is not exactly known. It is more common in women with location on the face. Clinical presentation: round or oval red-purple macule, well defined, with swelling, pain, itching, and burning. Diagnosis is clinical, oral challenge is contraindicated due to possible severe reaction. On withdrawal of the drug, residual violaceous hyperpigmentation remains.

Case report: 34-year-old female diagnosed with allergic rhinitis and asthma. She received treatment with ibuprofen and cephalexin 1 month ago due to dental infection. For the past 2 weeks, she has presented dermatological lesions characterized by hyperpigmentation under the lower eyelids, accompanied by pain, burning, and itching. On physical examination, well-defined red-purple pigmentation was observed in both periocular regions. The challenge test is not justified, the clinical history is the diagnostic pillar. The indication is to stop the medication immediately and continue monitoring.

Conclusion: EPF is a drug reaction related to drug use. It creates a challenge for diagnosis due to poor knowledge of the characteristics of the dermatosis and poor clinical and pharmacological questioning. The EPF approach requires knowing the clinical characteristics of this dermatosis, making a differential diagnosis with other lesions and indicating the suspension of the responsible medication.

Key words: Dermatoses; pigmented erythema; hypersensitivity to NSAIDs; hyperpigmentation; adverse effect.

Síndrome hemofagocítico linfocitario secundario a Dengue en una paciente de 6 años: reporte de caso

Raúl Alberto Montero-Vázquez, Andrea Valdes-Mosso, Claudia Marcela Mendez-Contreras

Departamento de Pediatría, Hospital General de Aca- pulco "El Quemado", Universidad Nacional Autónoma de México, Acapulco, Guerrero, México.

Correspondencia

Raúl Alberto Montero Vázquez
raulmvm@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1253

Resumen

Antecedentes: La fiebre por dengue es una enfermedad infecciosa transmitida por mosquitos, endémica en más de 100 países alrededor del mundo. La Linfocitosis Hemofagocítica, dentro de las complicaciones que puede ocasionar el dengue, es una de las más preocupantes por su complejidad diagnóstica y gravedad.

Reporte de caso: Femenino de 6 años de edad, previamente sana, cuya infección por dengue fue tan grave que requirió manejo en cuidados intensivos. Después de un breve período de bienestar recrudesció la fiebre, además de pancitopenia, hepatitis y síntomas de respuesta inflamatoria.

Conclusión: Se sospechó síndrome de Linfocitosis Hemofagocítica asociada a Dengue y se trató con corticoides intravenosos en un esquema de 3 días con excelente respuesta.

Los profesionales de la salud deben conocer esta entidad no novedosa para poder llegar a un diagnóstico y tratamiento eficaz en su mayoría, pero no solo, en las regiones tropicales y subtropicales del mundo donde el virus del dengue es endémico.

Palabras clave: Dengue, Linfocitosis hemofagocítica, Tormenta de Citocinas, Síndrome de Tormenta de Citocinas, Infección, Hepatitis, Esplenomegalia, Fiebre prolongada

Abstract

Background: Dengue fever is a mosquito-borne infectious disease endemic in over 100 countries around the world. Among the complications that dengue can cause the Hemophagocytic Lymphocytosis is one of great concern for its severity and complex diagnosis.

Case report: Hereby we document a case of this disease expressed on a previously healthy 6-year-old female patient whose dengue infection was so severe that needed intensive care management with vasoactive drugs and diuretics. After a short period of wellness began newly with fever, pancytopenia, hepatitis, and inflammatory response symptoms.

Conclusion: A Dengue associated Hemophagocytic Lymphocytosis syndrome was suspected and treated with intravenous corticosteroids on a 3-day scheme at no signs of malignancy with excellent response. The health care professionals must know about this not novel entity in order to reach an efficient diagnosis and treatment mostly, but not only, those in tropical and sub-tropical regions of the world where dengue virus is endemic.

Key words: Dengue, Hemophagocytic lymphocytosis, Cytokine storm, Cytokine release syndrome, Infection, Hepatitis, Splenomegaly, Prolonged Fever

Pruebas diagnósticas *in vivo* en alergia inmediata a penicilina: estudio piloto

Correspondencia

Dulce Mariel Ruiz Sánchez

dradulcers@gmail.com

Dulce Mariel Ruiz-Sánchez, Daniela Rivero-Yeverino, José Sergio Papaqui-Tapia, Chrystopherson Gengyny Caballero-López, Aida Inés López-García, Juan Jesús Ríos-López, Edgar Flores-Gonzaga, Erika Villada-Villada

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1254

Resumen

Antecedentes: La alergia a antibióticos notificada con más frecuencia es la penicilina. La falsa etiqueta de "alergia" a la penicilina afecta negativamente la calidad de vida del paciente y la atención médica.

Objetivo: Determinar la frecuencia de alergia a penicilina y amoxicilina mediante pruebas de exposición *in vivo*, en pacientes con antecedente de reacción inmediata a esta clase de medicamentos.

Métodos: Estudio observacional, transversal, descriptivo y prolectivo en pacientes entre 12 y 60 años con antecedente de reacción inmediata a penicilina y/o amoxicilina. Se realizaron pruebas cutáneas por prick e intradérmicas con bencilpeniciloil polilisina y penicilina G, y prueba de reto oral con amoxicilina. La frecuencia de positividad y negatividad en estas pruebas fue calculado con un IC del 95%. Los resultados se analizaron en Epi info 7.2.5.0

Resultados: Se incluyeron 13 pacientes (10 mujeres), con una media de edad de 39 años (DE 12.14) y diagnóstico predominante de rinitis alérgica (61,5%). En 84,6% de casos la última reacción adversa a medicamentos ocurrió 10 años atrás y en todos se manifestó con urticaria. Sólo en cinco pacientes (38,4%) se corroboró alergia a penicilina y la reacción adversa más frecuente tras las pruebas *in vivo* fue prurito (23 %).

Conclusiones: La historia clínica por sí sola no es suficiente, todos los pacientes con sospecha de alergia a penicilina deben ser evaluados mediante pruebas de exposición *in vivo* con los determinantes mayores y menores para corroborar o descartar alergia a esta clase farmacológica.

Palabras clave: Alergia a penicilina; bencilpeniciloil polilisina; penicilina G.

Abstract

Background: The most commonly reported antibiotic allergy is penicillin. The false label of "allergy" to penicillin negatively affects the patient's quality of life and medical care.

Objective: To determine the frequency of allergy to penicillin and amoxicillin by *in vivo* exposure tests in patients with a history of immediate reaction to this class of medicinal products.

Methods: Observational, cross-sectional, descriptive and prolective study in patients between 12 and 60 years of age with a history of immediate reaction to penicillin and/or amoxicillin. Prick and intradermal skin tests were performed with benzylpenicilloyl polylysine (Pre-Pen), penicillin G and oral challenge test with amoxicillin. The frequency of positivity and negativity in these tests was calculated with a 95% CI. Results were analyzed in Epi info 7.2.5.0

Results: In total 13 patients (10 women) were included, with a mean age of 39 years (SD 12.14). In 84.6% the last adverse drug reaction occurred 10 years ago and in all manifested with urticaria. The 38.4% confirmed penicillin allergy and the most frequent adverse reaction after *in vivo* tests was pruritus.

Conclusions: The clinical history alone is not sufficient, all patients with suspected penicillin allergy should be evaluated by *in vivo* exposure tests with major and minor determinants to corroborate or rule out allergy to this pharmacological class.

Introducción

Key words: Penicillin allergy, benzylpenicilloyl polylysine, penicillin G.



Efectividad de la suspensión bacteriana sublingual en la prevención de infecciones de vías aéreas de repetición en pediatría

Edgar Cervantes-Trujano, Iris Estrada-García I, Isabel Wong-Baeza, Jessica Castañeda-Casimiro J, María del Consuelo Andaluz-Garza

Laboratorio de Inmunología molecular II, Departamento de Inmunología, ENCB-IPN, Ciudad de México.

Correspondencia

Edgar Cervantes-Trujano
etrujano@yahoo.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1292

Resumen

Antecedentes: Las infecciones de vías aéreas superiores (IVASR) son muy frecuentes en la población pediátrica. La mayoría de estas infecciones son leves, pero por la cronicidad afectan la calidad de vida (CdV), además de elevados costos por la atención médica. El uso de extractos bacterianos (EB) que estimulen la inmunidad general pueden reducir su frecuencia y mejorar la CdV del paciente.

Objetivo: Evaluar la efectividad de un EB en la prevención de IVASR en niños de 1 a 6 años

Métodos: Se aleatorizaron niños entre 1 y 6 años, con diagnóstico IVASR en 3 grupos distintos, seguimiento médico a las 6 y 12 semanas tras el inicio. El EB se administró con dosis distintas a cada grupo. Se utiliza una prueba de ANOVA con un post hoc Tukey para comparaciones múltiples (error tipo I máximo de 0.05)

Resultados: Se incluyeron 33 niños (12 niñas) con una media de edad de 3.11 años. La frecuencia de IVASR previo al tratamiento en promedio fue de 2.2 eventos/mes y de 0.9 y de 0.4 eventos/mes a las 6 y 12 semanas respectivamente. La IVARS se redujeron un 76.9% a los 3 meses de tratamiento. (Gráfica). No se reportaron efectos adversos.

Conclusiones: El EB es seguro y efectivo en disminuir la frecuencia de IVASR en niños en concordancia con la literatura. No hay suficiente evidencia científica publicada pero el EB parece tener aplicación en la prevención y tratamiento de las IVASR. La administración sublingual es cómoda en este grupo etario

Palabras clave: Infección de vías aéreas superiores de repetición, Extracto Bacteriano, Población pediátrica.

Abstract

Background: Upper respiratory tract infections (URIs) are very common in the pediatric population. Most of these infections are mild, but due to their chronicity they affect quality of life (QoL), in addition to high costs for medical care. The use of bacterial extracts (BE) that stimulate general immunity can reduce its frequency and improve the QoL of the patient.

Objective: Evaluate the effectiveness of a BE in the prevention of RAVI in children from 1 to 6 years of age.

Methods: Children between the ages of 1 and 6 years, with a diagnosis of RAVI, were randomized into 3 different groups, with medical follow-up at 6 and 12 weeks after the start. The EB was administered with different doses to each group. An ANOVA test with a Tukey post hoc is used for multiple comparisons (maximum type I error of 0.05).

Results: 33 children (12 girls) with a mean age of 3.11 years were included. The average frequency of RAVI prior to treatment was 2.2 events/month and 0.9 and 0.4 events/month at 6 and 12 weeks, respectively. The IVARS were reduced by 76.9% at 3 months of treatment. (Graph). No adverse effects were reported.

Conclusions: BE is safe and effective in reducing the frequency of RAVI in children, in agreement with the literature. There is not enough published scientific evidence, but the BE seems to have an application in the prevention and treatment of RAVI. Sublingual administration is comfortable in this age group.

Key words: Recurrent upper airway infection, Bacterial Extract, Pediatric population.



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

**Seguridad e
innovación juntas
en una sola
tableta.**

