

## Enfermedad respiratoria alérgica en niños





### –ACERCA DE LA PORTADA–

El asma y las enfermedades alérgicas han aumentado en las últimas décadas y son más comunes en las ciudades industrializadas, como la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México. La prevalencia global, la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el asma infantil entre los niños han aumentado significativamente en los últimos 40 años. Aunque se reconoce que el asma es la enfermedad crónica más común en los niños, persisten problemas de infradiagnóstico y tratamiento. Existen múltiples barreras para reducir la carga global del asma, incluido el acceso limitado a la atención y/o medicamentos, y la falta de prioridad en la atención de salud pública. Además, la diversidad de los sistemas sanitarios en todo el mundo y las grandes diferencias en el acceso a la atención exigen que las directrices para el tratamiento del asma se adapten a las necesidades locales. El asma infantil es la causa de ausentismo y puede privar a los niños tanto de logros académicos como de interacción social, particularmente en poblaciones sin acceso a servicios primarios de salud. La contaminación del aire es particularmente peligrosa para la salud de poblaciones susceptibles como los niños y los ancianos. Los niños corren el mayor riesgo porque inhalan un mayor volumen de aire por peso corporal que los adultos. El fenómeno de urbanización e industrialización rápida y descontrolada vista en la ciudad de Monterrey, y en otras en todo el mundo han aumentado la contaminación del aire y, por lo tanto, la exposición directa en la población. Las principales fuentes de contaminantes exteriores son la quema de combustible procedente de vehículos, la construcción y las operaciones agrícolas, las centrales eléctricas y las industrias. Para complicar aún más este problema, ahora se reconoce que el calentamiento global aumentará el efecto de la contaminación del aire exterior sobre la salud. Se ha demostrado un aumento significativo en la prevalencia, morbilidad y mortalidad global relacionadas con el asma entre los niños durante los últimos años. La sociedad debe comprometerse con la investigación, la intervención y el seguimiento para reducir la carga del asma en el mundo, desarrollar estrategias innovadoras rentables para prevenir la enfermedad y un enfoque más integrado del tratamiento, evitando así muertes prematuras y no deseadas y mejorando la calidad de vida de los asmáticos, los niños y sus familias. También es importante continuar los esfuerzos para monitorear la prevalencia y la gravedad del asma a nivel mundial e implementar nuevas acciones para reducir la carga mundial del asma.

**Breve descripción de la portada:** Dres. Arturo Gutiérrez Guerrero, Sara Elva Espinosa Padilla y Saúl Oswaldo Lugo Reyes.

**Agradecimiento especial por la obtención (Dr. Carlos Macouzet Sánchez) y edición la portada:** DG. Diana Gabriela Salazar Rodríguez.



## 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 en piel

**Dr. Jorge Mario Sánchez Caraballo**

Profesor de la Universidad de Antioquia,  
Colombia

**Orcid ID 0000-0001-6341-783X**

### Asma

**Dr. Guillermo Velázquez Sámano**

Profesor de la Secretaría de Salud,  
Hospital General de México, México

**Orcid ID 0000-0002-8247-4300**

### 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. María 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. Gandhi Pavón Romero**

Profesor del Instituto Nacional de  
enfermedades respiratorias. Ciudad de  
México.

**Orcid ID 0000-0002-5152-3552**

**Dr. Luis Felipe Ensina**

Investigador asociado y Preceptor afiliado  
de la División de Alergia, Inmunología  
y Reumatología del Departamento de  
Pediatria, Universidad Federal de São  
Paulo.

**Orcid ID 0000-0001-8652-3619**

### 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. Germán Darío Ramón**

Argentina

**Orcid ID 0000-0001-9990-8147**

**Dr. Dirceu Solé**

Profesor de la Universidad Federal de São  
Paulo, Brasil

**Orcid ID 0000-0002-3579-0861**

**Dr. Ivan Cherrez Ojeda**

Profesor de la Universidad de  
Especialidades  
Espíritu Santo (UEES)

**Orcid ID 0000-0002-1610-239X**

**Dr. Juan Fernández de Córdoba Aguirre**

Alergólogo e Inmunólogo, Cuenca,  
Ecuador

**Orcid ID 0000-0002-4788-5868**

**Dra. Patricia Latour Staffeld**

Alergóloga e Inmunóloga, República  
Dominicana

**Orcid ID 0000-0001-5110-3788**

**Dr. Herberto José Chong Neto**

Profesor de la Universidad Federal do  
Paraná, Brasil

**Orcid ID 0000-0002-7960-3925**

**Dr. Joselit Torres Bermúdez**

Jefe del Servicio de Inmunología y Alergia,  
Hospital Vargas, Caracas, Venezuela

**Orcid ID 0000-0002-3100-5141**

**Revista Alergia México** 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 el Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A.C.** Coordinación editorial: Víctor Eduardo Aguirre Alanis.

**Mesa directiva del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia**

**Presidenta**

**Dra. María Antonia Rivera Gómez**

**Vicepresidenta**

Dra. Angélica Iturburu B.

**Secretario**

Dr. Fernando Iduñate P.

**Tesorera**

Dra. María Dolores Mogica M.

**Comisaria**

Dra. Gabriela Escobar G.

**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.

**Sistema de Administración de Socios**

cmica@cmica.com.mx

[Olvidó su contraseña?](#)

\*\*\*\*\*

**Accesar**

## Contenido

## Contents

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 85 **Efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes mexicanos con rinitis alérgica**  
*Daniela Rivero-Yaverino, Jonathan Higgins Payan-Díaz, Aída Inés López-García, José Sergio Papaqui-Tapia, Chrystopherson Gengyny Caballero-López, Juan Jesús Ríos-López, Carlos David López-Romero, Johav Yael Sánchez-Villalobos, Elisa Ortega Jordá-Rodríguez, Armando Álvarez-Rivera, Erika Villada-Villada*
- 91 **Prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes con inmunodeficiencia común variable**  
*Brenda Guendulain-Velázquez, Patricia María O'Farrill-Romanillos*
- 96 **Epidemiological profile of allergic respiratory disease in Mexican children**  
*Sandra Nora González-Díaz, Alejandra Macías-Weinmann, Cindy Elizabeth De Lira-Quezada, Valeria Gonzalez-Gonzalez, Hilda Hernández-Sánchez, Rosa Ivett Guzán-Ávilán, Andrés Noyola-Pérez, Carlos Macouzet-Sánchez*
- 108 **Conocimiento de las madres de niños menores de 5 años acerca del esquema de vacunación**  
*Diana Paola Gallardo-Martínez, Jaime Omar Jiménez-Sandoval*

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 114 **Asma grave: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento**  
*José E. Gereda, Erika de Arruda-Chaves, José Larco, Edgar Matos, Fernando M. Runzer-Colmenares*

### CASOS CLÍNICOS

- 128 **Dermatitis alérgica de contacto por Furacin®**  
*Lucía Moreno-Lozano, Teresa de Aramburu-Mera, Carmen Bermúdez-Hormigo*
- 131 **Insuficiencia hepática aguda por adenovirus tratada con inmunoglobulina intravenosa**  
*Melissa Zavala-Rodríguez, Marco Antonio Martínez-Triana, María del Rocío Hernández-Morales, Rubén Peña-Vélez*
- 135 **Urticaria crónica como reacción atípica luego de la picadura de vespídos**  
*Patricia Andrade-Garbán, María de los Ángeles González-Labrador, Marta Goyanes-Malumbres, Marianela Brandoni-Petrone, Teresa Alfaya-Arias*

### ORIGINAL ARTICLE

- 85 **Therapeutic effect of vitamin D supplementation in mexican patients with allergic rhinitis.**  
*Daniela Rivero-Yaverino, Jonathan Higgins Payan-Díaz, Aída Inés López-García, José Sergio Papaqui-Tapia, Chrystopherson Gengyny Caballero-López, Juan Jesús Ríos-López, Carlos David López-Romero, Johav Yael Sánchez-Villalobos, Elisa Ortega Jordá-Rodríguez, Armando Álvarez-Rivera, Erika Villada-Villada*
- 91 **Prevalence of dermatological manifestations in common variable immunodeficiency patients.**  
*Brenda Guendulain-Velázquez, Patricia María O'Farrill-Romanillos*
- 96 **Perfil epidemiológico de la enfermedad respiratoria alérgica en niños mexicanos**  
*Sandra Nora González-Díaz, Alejandra Macías-Weinmann, Cindy Elizabeth De Lira-Quezada, Valeria Gonzalez-Gonzalez, Hilda Hernández-Sánchez, Rosa Ivett Guzán-Ávilán, Andrés Noyola-Pérez, Carlos Macouzet-Sánchez*
- 108 **Knowledge of mothers of children under 5 years of age about vaccination schedule**  
*Diana Paola Gallardo-Martínez, Jaime Omar Jiménez-Sandoval*

### REVIEW ARTICLE

- 114 **Severe asthma: Pathophysiology, diagnosis, and treatment.**  
*José E. Gereda, Erika de Arruda-Chaves, José Larco, Edgar Matos, Fernando M. Runzer-Colmenares*

### CLINICAL CASES

- 128 **Allergic contact dermatitis due to Furacin®**  
*Lucía Moreno-Lozano, Teresa de Aramburu-Mera, Carmen Bermúdez-Hormigo*
- 131 **Adenovirus-related acute liver failure treated with intravenous immunoglobulin**  
*Melissa Zavala-Rodríguez, Marco Antonio Martínez-Triana, María del Rocío Hernández-Morales, Rubén Peña-Vélez*
- 135 **Chronic urticaria as an atypical reaction after a vespid bite**  
*Patricia Andrade-Garbán, María de los Ángeles González-Labrador, Marta Goyanes-Malumbres, Marianela Brandoni-Petrone, Teresa Alfaya-Arias*

# Efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes mexicanos con rinitis alérgica

## Therapeutic effect of vitamin D supplementation in Mexican patients with allergic rhinitis.

Daniela Rivero-Yeverino,<sup>1</sup> Jonathan Higgins Payan-Díaz,<sup>1</sup> Aída Inés López-García, José Sergio Papaqui-Tapia, Chrystopherson Gengyny Caballero-López,<sup>1</sup>

Juan Jesús Ríos-López,<sup>1</sup> Carlos David López-Romero,<sup>1</sup> Johav Yael Sánchez-Villalobos,<sup>1</sup> Elisa Ortega Jordá-Rodríguez,<sup>1</sup> Armando Álvarez-Rivera, Erika Villada-Villada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario de Puebla, México.

### Correspondencia

Daniela Rivero Yeverino  
driveroy@hotmail.com

**Recibido:** 14-07-2023

**Aprobado:** 28-12-2023

**Publicado:** 30-06-2024

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i2.1282>

### ORCID

Daniela Rivero Yeverino

0000-0002-7586-2276

Jonathan Higgins Payan Díaz

0000-0001-8729-6710

Aída Inés López García

0000-0002-6737-5566

José Sergio Papaqui Tapia

0000-0003-4066-5413

Chrystopherson Gengyny Caballero López

0000-0001-9003-3006

Juan Jesús Ríos López

0000-0002-0769-1575

Carlos David López Romero

0000-0001-8125-3349

Johav Yael Sánchez Villalobos

0000-0002-3912-732X

Elisa Ortega Jordá Rodríguez

0000-0001-5728-3644

Armando Álvarez Rivera

0000-0003-4509-1535

Erika Villada Villada

0000-0002-7670-6355

### Resumen

**Objetivos:** Evaluar el impacto de la suplementación con colecalciferol ( $D_3$ ) mediante variables clínicas y paraclínicas en pacientes con RA e insuficiencia y deficiencia de vitamina D.

**Métodos:** Estudio aleatorio, doble ciego, placebo controlado, en el que se incluyeron pacientes de 5 a 40 años, con diagnóstico de RA e insuficiencia y deficiencia de vitamina D. Fueron suplementados con 4000 o 5000 UI, dependiendo de la edad, durante 8 semanas. Mensualmente se midió la puntuación total síntomas nasales (TNSS) y las concentraciones de  $25(OH)D_3$  al inicio y al final del estudio.

**Resultados:** Se incluyeron 31 pacientes, con una edad promedio de 18.19 años. En el grupo activo existió una mejoría significativa en la sintomatología respecto a la puntuación de TNSS y un incremento en los niveles séricos de vitamina D ( $p < 0.01$ ). No se presentaron reacciones adversas con la ingesta de colecalciferol o placebo.

**Conclusiones:** Suplementar a los pacientes con vitamina  $D_3$ , a la dosis evaluada, junto con el tratamiento convencional para la rinitis alérgica resulta en una mejoría sintomática y en la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad.

**Palabras clave:** Rinitis alérgica, Vitamina D, Placebo, Colecalciferol, Suplementación.

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the impact of cholecalciferol ( $D_3$ ) supplementation using clinical and paraclinical variables in patients with RA and vitamin D insufficiency and deficiency.

**Methods:** A randomized, double-blind, placebo-controlled study included patients from 5 to 40 years with a diagnosis of RA and vitamin D insufficiency and deficiency. They were supplemented for 8 weeks with 4000 or 5000 IU, depending on age. Total nasal symptoms score (TNSS) was measured monthly and  $25(OH)D_3$  levels at baseline and at the end of the study.

**Results:** A total of 31 patients were included, with a mean age of 18.19 years. In the active group, there was a significant improvement in symptomatology with respect to the TNSS score and an increase in serum vitamin D levels ( $p < 0.01$ ). There were no adverse reactions with cholecalciferol or placebo.

**Conclusions:** Supplementing patients with vitamin  $D_3$ , at the evaluated dose, together with conventional treatment for allergic rhinitis results in symptoms and quality of life improvement in patients with this disease.

**Keywords:** Allergic rhinitis, Vitamin D, Placebo, Cholecalciferol, Supplementation.

## ANTECEDENTES

La rinitis alérgica (RA) es una patología mediada por una reacción de hipersensibilidad tipo I, donde la IgE específica dirigida hacia diferentes antígenos como ácaros del polvo, pólenes, caspa de animales y hongos, entre otros, resulta en inflamación crónica de la mucosa nasal. Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son obstrucción nasal, rinorrea, estornudos en salva y prurito nasal, dependiendo la intensidad de los síntomas puede existir afeción a la calidad de vida de quien la padece.<sup>1-3</sup>

La vitamina D es un nutriente liposoluble. Existen dos formas de obtenerla, a través de la ingesta de alimentos o suplementos, y la principal mediante la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B (UVB) que al actuar sobre el 7-dehidrocolesterol dan lugar a vitamina D<sub>3</sub>, para después convertirse en 25(OH)D<sub>3</sub> mediante la acción de CYP2R1 en el hígado, y finalmente en el riñón y el tejido extra esquelético por la hidroxilación de CYP7B1 resultar en 1,25 (OH)2D<sub>3</sub>, su forma activa, también conocida como calcitriol, que al unirse al receptor VDR ejerce diferentes funciones, entre las que destaca la inmunomodulación de los mecanismos efectores de la respuesta innata o adaptativa, a través de la regulación de la actividad de células, citocinas, quimioquinas y factores que se señalan en el **Cuadro 1**.<sup>4-7</sup>

**Cuadro 1.** Efectos inmunológicos de la vitamina D

Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial</li> <li>Estabilidad de la membrana del mastocito para evitar su degranulación</li> <li>Disminución de la proliferación y diferenciación de monocitos</li> <li>Estimulación de efectos antiinflamatorios en los macrófagos activados</li> <li>Disminución de la expresión de TLR en los monocitos e inhibición de la producción de IL-2, IL-6 e IL-17</li> <li>Regulación de las concentraciones de radicales libres por efectos inmunológicos y expresión de antioxidantes en las mitocondrias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de la expresión de MCH clase II y moléculas coestimuladoras en las APC</li> <li>Disminución de la actividad de Th1 y Th17</li> <li>Aumento de la función reguladora de los Tregs</li> <li>Incremento de la producción de IL-10 y TFG-β</li> <li>Aumento de expresión del factor FoxP3 y CTLA4, con subsecuente producción de células Treg</li> <li>Inhibición de la activación de células B y diferenciación en células plasmáticas.</li> </ul>

MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; IL: interleucina; TLR: receptores tipo Toll; Tregs: células T reguladoras; TFG-β: factor de crecimiento transformante beta; CTLA4: antígeno citotóxico de linfocitos T.

Respecto al estatus de vitamina D se consideran valores deficientes los menores a 20 ng/ml, insuficientes entre 21 y 29 ng/ml, y suficientes los mayores a 30 ng/ml.<sup>6</sup> La alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D es un problema creciente de salud pública en población mexicana y a nivel mundial, atribuida a diversos factores, como la menor exposición a los rayos UVB y la occidentalización del estilo de vida, entre otros.<sup>8-10</sup> Diversas revisiones sistemáticas y algunos metaanálisis sugieren la influencia de esta en el desarrollo de enfermedades alérgicas, considerándose un factor de riesgo modificable.<sup>8,11-14</sup>

La dosis diaria sugerida en niños y adultos es de 400 UI, y para adultos mayores de 70 años de 600 UI.<sup>8</sup> En caso de niveles por debajo de lo normal se deberá suplementar al paciente como norma general razonable, con una 800 a 1000 UI/día o su equiparable mensual o semanal, esta dosis aumenta la posibilidad de alcanzar valores séricos de 25(OH)D por arriba de 30 ng/ml.<sup>15-17</sup>

De acuerdo con el Instituto de Medicina de EE. UU. según la edad, se consideran como límites superiores seguros para la ingesta diaria: 0- 6 meses: 1000 UI, 6 meses - 1 año: 1500 UI, 1-3 años: 2500 UI, 4-8 años: 3000 UI y a partir de 9 años: 4000 UI.<sup>18</sup>

En diferentes ensayos clínicos se ha examinado el impacto de la suplementación de vitamina D en pacientes con enfermedades alérgicas y deficiencia o insuficiencia de esta vitamina, sin embargo, en México no se han realizado este tipo de estudios. El objetivo de este trabajo es evaluar el impacto y la seguridad de la suplementación con colecalciferol en sujetos mexicanos con rinitis alérgica e insuficiencia y deficiencia de vitamina D, con tratamiento farmacológico e inmunológico del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla.

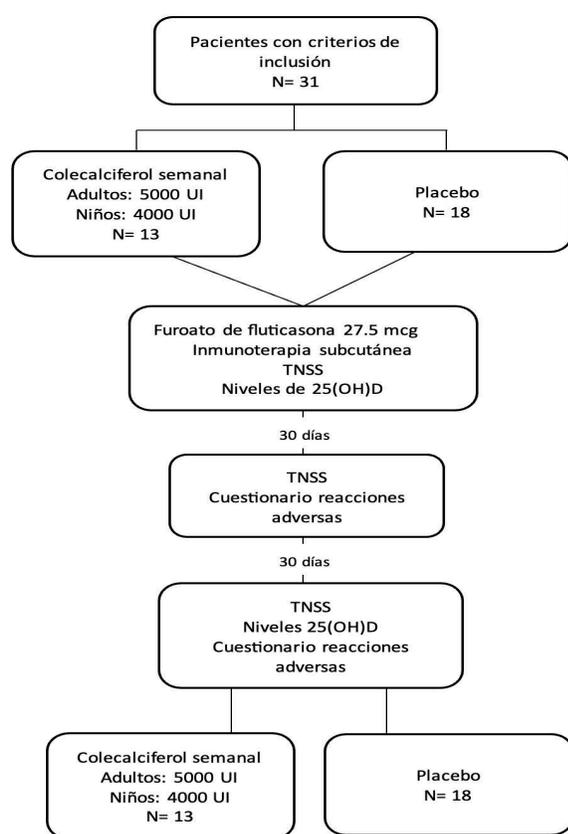
## MÉTODOS

Se realizó un estudio de intervención, controlado, doble ciego, aleatorizado, prolectivo y longitudinal, orientado por el reglamento para investigación en seres humanos, derivado de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. El Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario de Puebla revisó el

protocolo de investigación y autorizó su ejecución. El consentimiento o asentamiento informado fue firmado por todos los pacientes o tutores legales participantes.

## Población de estudio

Se incluyeron pacientes que acudieron al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla entre 5 y 40 años en un período de diez meses, con diagnóstico de rinitis alérgica de acuerdo con las guías ARIA confirmado con pruebas cutáneas o determinación de IgE específica para alérgenos inhalables y niveles  $< 29$  ng/ml. Se excluyeron pacientes que hubieran tenido tratamiento en los últimos dos meses con suplementos de vitamina D o multivitamínicos, corticoides sistémicos, barbitúricos, bifosfonatos, sulfasalazina, omega 3, anticomiciales, antirretrovirales, ketoconazol, pacientes con asma, pólipos nasales, hipercalcemia, azoemia y nefro calcinosis, o que padecieran comorbilidades que alteren los niveles de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  sérica. **Figura 1**



**Figura 1.** Diseño del estudio.

## Vitamina D y placebo

Para la suplementación se utilizó vitamina  $\text{D}_3$  en forma de gomita de 1000 UI cada una, libres de gluten, colorantes sintéticos, sabores artificiales, huevo, pescado, jarabe de maíz de alta fructosa, cacahuete, leche o derivados lácteos, mariscos, azúcar, soya, ingredientes o derivados de levadura o trigo. El placebo contó con las mismas características, siendo indistinguibles uno de otro. El seguimiento de la ingesta se realizó vía mensajería instantánea en tiempo real.

## Aleatorización

Los pacientes fueron asignados en dos grupos mediante aleatorización simple con el programa Excel para Office 365, con el algoritmo Mersenne Twister (MT19937). El grupo experimental recibió furoato de fluticasona 27.5 mcg intranasal, inmunoterapia alérgica específica con alérgenos AlergomexMR y suplementación semanal vía oral con colecalciferol 4000 UI para niños y 5000 UI para adultos durante 8 semanas. Al grupo control se les otorgó el mismo tratamiento farmacológico e inmunológico, sustituyendo la vitamina D por placebo.

## Concentraciones de vitamina D

Las concentraciones de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  se cuantificaron al inicio y al final del estudio mediante inmunoensayo de partículas quimioluminiscentes con equipo ARCHITECT i1000SR, considerando deficiencia niveles menores de 20 ng/mL, insuficiencia entre 21 y 29 ng/mL y suficiencia  $> 30$  ng/mL.

## Síntomas nasales

La gravedad de los síntomas nasales fue evaluada al inicio, a los 30 y 60 días con el cuestionario Total Nasal Symptoms Score (TNSS) que considera rinorrea, congestión nasal, estornudos, prurito nasal y dificultad para dormir. Clasificando a la rinitis alérgica como leve 0-5 puntos, moderada 6-10 y grave 11-15.

## Análisis estadístico.

Los datos obtenidos fueron analizados con el programa IBM SPSS Statistics 20, la prueba chi-cuadrado se utilizó para determinar las diferencias en la distribución de

variables de frecuencia. Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba t de Student y t de Student para muestras independientes, considerando el valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Un total de 31 pacientes se incluyeron en el estudio, 51.61% mujeres. La edad promedio fue de 18.19. El grupo experimental se conformó por 13 individuos y el grupo control por 18. Del total de pacientes el 51.7% mostró insuficiencia de vitamina D, mientras que el 48.3% deficiencia. No existieron pérdidas de pacientes durante el ensayo clínico.

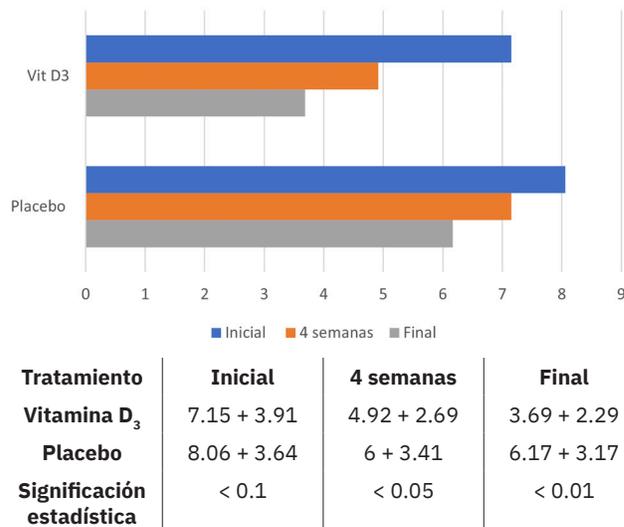
El puntaje inicial promedio del TNSS en el grupo experimental fue  $7.15 + 3.19$  y en el grupo control de  $8.06 + 3.64$ , posterior a la intervención los puntajes se modificaron resultando en  $3.69 + 2.29$  y  $6.17 + 3.17$ , respectivamente ( $p < 0.01$ ). **Figura 2**

Respecto a los niveles de vitamina D pretratamiento en el grupo experimental el valor promedio fue de  $21.62 + 5.58$  y del grupo control  $19.01 + 3.92$ , al finalizar el tratamiento quedaron en  $24.58 + 5.47$  y  $18.24 + 3.90$ , respectivamente ( $p < 0.01$ ) como se muestra en la **Figura 3**. No se reportó incidencia de reacción adversa a la ingesta del placebo o vitamina  $D_3$ .

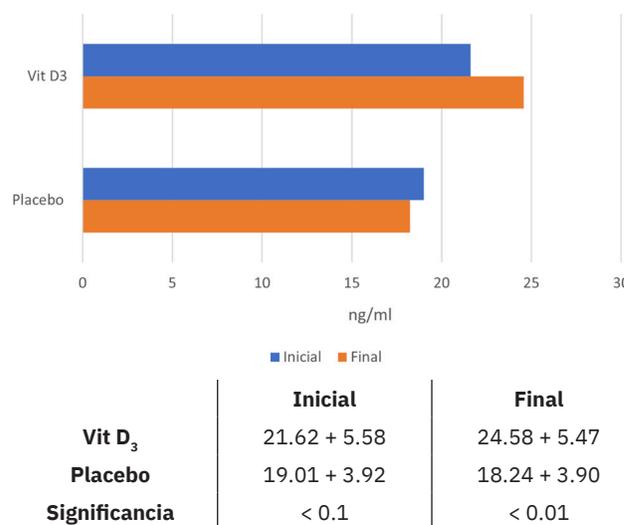
## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio evidenciaron mejoría clínica y paraclínica estadísticamente significativa en pacientes con deficiencia e insuficiencia de vitamina D y rinitis alérgica moderada severa persistente, al añadir al tratamiento farmacológico e inmunológico convencional, colecalciferol por vía oral de manera semanal en niños 4000 UI y en adultos 5000 UI para adultos durante ocho semanas, respecto al control. Con lo que se mostró una repercusión positiva gradual en la gravedad de los síntomas nasales al mes y dos meses, y un incremento en los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D, aunque solo un paciente alcanzó niveles séricos suficientes después de la suplementación. El 58% del total de participantes mostraron deficiencia y el resto insuficiencia.

Si bien ambos grupos mostraron mejoría, el experimental fue significativamente mayor, lo que podemos



**Figura 2.** Síntomas nasales según los criterios del cuestionario TNSS en los grupos de estudio.



**Figura 3.** Concentraciones séricas de vitamina D en los grupos de estudio.

asociar a los efectos inmunológicos antiinflamatorios y tolerógenos de la vitamina D sobre el sistema inmune innato y adaptativo, que han quedado expuestos en las diversas investigaciones sobre el impacto de esta vitamina, miembro de la familia de las hormonas esteroideas, en las enfermedades alérgicas.

Los diferentes estudios realizados a nivel mundial sobre este tema han reportado buenos resultados en el curso de la rinitis alérgica con diferentes dosis y du-

ración de ingesta de vitamina D. Modh y colaboradores suplementaron diariamente a pacientes con RA con 1,000 UI de vitamina D<sub>3</sub> por 21 días presentando mejoría clínica sin alcanzar niveles séricos suficientes.<sup>19</sup> Otros autores han utilizado dosis mayores como 60,000 UI a la semana durante un mes o 50,000 UI por 8 semanas, con mejoría y sin efectos adversos reportados para el final de los estudios<sup>20,21</sup> En investigaciones recientes se han explorado otras vías de administración como la nasal con resultados equiparables a los obtenidos por vía oral.<sup>22</sup>

## CONCLUSIONES

La intervención de la suplementación de vitamina D logró mejorar significativamente los síntomas de rinitis alérgica en este estudio, demostrando que el efecto inmunomodulador de esta vitamina brinda beneficios en el tratamiento de los pacientes que cursan con esta condición.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Financiamiento

Los autores de este estudio no recibieron financiamiento.

## Responsabilidades Éticas

Se realizó un estudio de intervención, controlado, doble ciego, aleatorizado, prolectivo y longitudinal, orientado por el reglamento para investigación en seres humanos, derivado de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. El protocolo de investigación fue revisado y autorizado para su ejecución por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario de Puebla, y se obtuvo asentimiento o consentimiento informado firmado por parte de todos los pacientes o tutores legales.

## REFERENCIAS

- Schuler CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am* 2021; 41 (4): 613-625. doi: 10.1016/j.iac.2021.07.010
- Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6 (1): 95. doi: 10.1038/s41572-020-00227-0
- Catálogo maestro de guías de práctica clínica. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC Diagnóstico y tratamiento de RINITIS ALÉRGICA. Ciudad de México; 2017. <http://www.cenotec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
- Bikle D, Christakos S. New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16 (4): 234-252. doi: 10.1038/s41574-019-0312-5
- Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (18): 6573. doi: 10.3390/ijms21186573
- Rivero-Yeverino D, López-García AI, Caballero-López CG, et al. Vitamina D y alergia respiratoria: estado del arte [Vitamin D and respiratory allergy: state of the art]. *Rev Alerg Mex* 2022; 69 (Suppl 1): s46-s54. doi: 10.29262/ram.v69iSupl1.1033
- Murdaca G, Allegra A, Tonacci A, Musolino C, et al. Mast Cells and Vitamin D Status: A Clinical and Biological Link in the Onset of Allergy and Bone Diseases. *Biomedicines* 2022; 10 (8): 1877. doi: 10.3390/biomedicines10081877
- Bourges H, Flores M, Solomons N, Eggersdorfer M, et al. La vitamina D, nutrimento clave para la salud humana, y su estado general en la población mexicana. *Salud Publica Mex* 2023; 60 (4): 375-6. <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/9028>
- Flores ME, Rivera-Pasquel M, Valdez-Sánchez A, et al. Estado de vitamina D en niños mexicanos de 1 a 11 años de edad: una actualización de la Ensanut 2018-19. *Salud Publica Mex* 2021; 63 (3): 382-393.
- Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74 (11): 1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y
- Murdaca G, Allegra A, Tonacci A, Musolino C, et al. Mast Cells and Vitamin D Status: A Clinical and Biological Link in the Onset of Allergy and Bone Diseases. *Biomedicines* 2022; 10 (8): 1877. doi: 10.3390/biomedicines10081877

12. Salmanpour F, Kian N, Samieefar N, Khazeei Tabari MA, et al. Asthma and Vitamin D Deficiency: Occurrence, Immune Mechanisms, and New Perspectives. *J Immunol Res* 2022; 2022: 6735900. doi: 10.1155/2022/6735900
13. Ruiz-Márquez IP, Rivero-Yeverino D, López-García AI, Caballero-López CG, et al. Asociación de estatus de vitamina D con persistencia y severidad de rinitis alérgica. Benemerita Universidad Autónoma de Puebla; 2018.
14. Bedolla-Barajas M, López-Hernández JC, García-Padilla LF, et al. Prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos mexicanos con asma alérgica [Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in Mexican adults with allergic asthma]. *Rev Alerg Mex* 2017; 64 (2): 178-187. doi: 10.29262/ram.v64i2.255
15. Li Q, Zhou Q, Zhang G, et al. Vitamin D Supplementation and Allergic Diseases during Childhood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2022; 14 (19): 3947. doi: 10.3390/nu14193947
16. Rizzoli R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited?. *Aging Clin Exp Res* 2021; 33 (1): 19-24. doi: 10.1007/s40520-020-01678-x
17. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, et al. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18 (2): 96-110. doi: 10.1038/s41574-021-00593-z
18. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clin Biochem Rev* 2020; 41 (3): 103-126. doi: 10.33176/AACB-20-00006
19. Modh D, Shah P, Thakkar B, Jain A, et al. Role of vitamin D supplementation in allergic rhinitis. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2014; 28 (1): 35-9. doi: 10.4103/0972-6691.134223
20. Bakhshae M, Sharifian M, Esmatinia F, Rasoulia B, et al. Therapeutic effect of vitamin D supplementation on allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276 (10): 2797-2801. doi: 10.1007/s00405-019-05546-x
21. Bhardwaj B, Singh J. Efficacy of Vitamin D Supplementation in Allergic Rhinitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 73 (2): 152-159. doi: 10.1007/s12070-020-01907-9
22. Liu X, Liu X, Ren Y, Yang H, et al. Clinical Efficacy of Vitamin D<sub>3</sub> Adjuvant Therapy in Allergic Rhinitis: A Randomized Controlled Trial. *Iran J Immunol* 2020; 17 (4): 283-291. doi: 10.22034/iji.2020.84336.1652

## Prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes con inmunodeficiencia común variable

### Prevalence of dermatological manifestations in common variable immunodeficiency patients.

Brenda Guendulain-Velázquez,<sup>1</sup> Patricia María O'Farrill-Romanillos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de segundo año de Alergia e Inmunología Clínica,

<sup>2</sup> Médico adscrito, encargada de la Clínica de Inmunodeficiencias, Alergia e Inmunología Clínica. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

#### Correspondencia

Patricia María O'Farrill Romanillos  
dra.patyoofarrill@gmail.com

**Recibido:** 15-10-2023

**Aprobado:** 01-01-2024

**Publicado:** 30-06-2024

<https://doi.org/10.29262/ram.v7i12.1296>

#### Resumen

**Objetivo:** Estimar la prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes mexicanos con inmunodeficiencia común variable.

**Métodos:** Estudio transversal y retrospectivo, fundamentado en el análisis de expedientes de pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable, atendidos en el Centro Médico Nacional Siglo XXI (Instituto Mexicano del Seguro Social), según los criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) y de los que solo 3 tenían diagnóstico genético con las siguientes mutaciones: IRF2, CTLA4 y PIK-3, pertenecientes a la Clínica de Inmunodeficiencias del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS), para evaluar las manifestaciones dermatológicas, revisión de exámenes de laboratorio: IgA, IgM, IgG y tipo de terapia de reemplazo con Inmunoglobulina. El análisis estadístico se ejecutó con el programa SPSS; para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva, de acuerdo con el tipo de variable a analizar.

**Resultados:** Se incluyeron 36 pacientes, de los que 55.5% correspondieron a mujeres; con mediana de edad 34 años (18-94). La prevalencia de manifestaciones dermatológicas fue de 70% (n = 25). El 30.5% tuvo antecedente de dermatosis infecciosa y 39.5% dermatosis no infecciosa. La dermatosis más frecuente fue dermatitis de contacto irritativa en 13.8% de los pacientes. Todos recibieron terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana, 33.3% por vía intravenosa y el resto por vía subcutánea.

**Conclusiones:** La inmunodeficiencia común variable es un error innato de la inmunidad, con diferentes manifestaciones clínicas en diversos órganos y sistemas (la piel supone uno de estos). Las manifestaciones dermatológicas no suelen describirse en pacientes con inmunodeficiencia común variable; sin embargo, es importante identificarlas por su relación con ciertas complicaciones (incremento del riesgo de sobreinfección), debido a la disrupción de la piel y terapias biológicas.

**Palabras clave:** Inmunodeficiencia de anticuerpos; Inmunodeficiencia común variable; Enfermedades de la piel.

#### Abstract

**Objective:** Estimate the prevalence of dermatological manifestations in Mexican patients with common variable immunodeficiency.

**Methods:** Cross-sectional and retrospective study, based on the analysis of records of patients with a diagnosis of common variable immunodeficiency, treated at the Siglo XXI National Medical Center (Mexican Social Security Institute), according to the criteria of the European Society of Immunodeficiencies (ESID), and of which only 3 had a genetic diagnosis with the following mutations: IRF2, CTLA4 and PIK-3, belonging to the Immunodeficiency Clinic of the National Medical Center Siglo XXI (IMSS), to evaluate dermatological manifestations, review of laboratory tests: IgA, IgM, IgG and type of replacement therapy with Immunoglobulin. The statistical analysis was carried out with the SPSS program; Descriptive statistics were used to analyze the data, according to the type of variable to be analyzed.

**Results:** 36 patients were included, of which 55.5% were women; with median age 34 years (18-94). The prevalence of dermatological manifestations was 70% (n = 25). 30.5% had a history of infectious dermatosis and 39.5% had a history of non-infectious dermatosis. The most common dermatosis was irritant contact dermatitis in 13.8% of patients. All received replacement therapy with human immunoglobulin, 33.3% intravenously and the rest subcutaneously.

**Conclusions:** Common variable immunodeficiency is an inborn error of immunity, with different clinical manifestations in various organs and systems (the skin is one of these). Dermatological manifestations are not usually described in patients with common variable immunodeficiency; However, it is important to identify them due to their relationship with certain complications (increased risk of superinfection), due to skin disruption and biological therapies.

**Keywords:** Antibody immunodeficiency; Common variable immunodeficiency; skin diseases.

## ANTECEDENTES

La inmunodeficiencia común variable corresponde a un grupo de errores innatos de la inmunidad, caracterizada por hipogammaglobulinemia, elevada susceptibilidad a infecciones<sup>1</sup> y deficiente reacción a las vacunas.<sup>2-5</sup>

La inmunodeficiencia común variable es el error innato de la inmunidad sintomático más común entre los adolescentes y adultos, aunque también puede afectar a los niños;<sup>6</sup> la prevalencia en la población adulta es de 1:10,000 a 1:50,000 casos en Estados Unidos y Europa; sin embargo, es altamente subdiagnosticada en el sudeste de Asia, con excepción de Japón, que reporta una prevalencia de 1:18,000.<sup>7-9</sup>

De acuerdo con la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID), en julio de 2023 se registraron 9539 pacientes con algún error innato de la inmunidad, y de éstos se objetivó un total de 1172 casos con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable, sin defecto genético especificado, lo que sitúa a esta alteración como el error innato de la inmunidad sintomático más común en adultos.<sup>10-12</sup>

El diagnóstico se establece con la determinación de concentraciones bajas de IgG en suero, incluso pueden detectarse concentraciones disminuidas en más de dos desviaciones estándar de la media ( $<450$  mg/dL)<sup>9,13</sup> hasta en 94.2% de los casos al momento del diagnóstico, así como IgA o IgM igualmente bajas,<sup>14,15</sup> en conjunto con cualquiera de los siguientes criterios: menor capacidad de producir anticuerpos específicos posterior a la aplicación de vacunas, exclusión de otras inmunodeficiencias primarias que disminuyan los valores de IgG, causas secundarias de concentraciones bajas de IgG y mayor susceptibilidad en pacientes mayores de 2 años.<sup>1,13,16-18</sup>

Los pacientes con inmunodeficiencia común variable pueden manifestar, además, enfermedades autoinmunes,<sup>19,20</sup> neoplasias inflamatorias y alteraciones en otros órganos y sistemas, incluida la piel.<sup>21-23</sup>

Xiao y sus colaboradores informaron hallazgos dermatológicos en pacientes con inmunodeficiencia común variable, predominantemente de enfermedades au-

toinmunes,<sup>24</sup> síndrome de Sweet<sup>25,26</sup> y pioderma gangrenoso como manifestaciones cutáneas.<sup>27,28</sup>

Hasta la fecha no existen estudios en Latinoamérica y México que reporten las manifestaciones dermatológicas en pacientes con inmunodeficiencia común variable, por lo que el objetivo de este artículo fue: Estimar la prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes mexicanos con inmunodeficiencia común variable.

## MÉTODOS

Estudio transversal y retrospectivo, fundamentado en el análisis de expedientes de pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable durante diciembre del 2022, según los criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID, por sus siglas en inglés), de los que solo 3 contaban con diagnóstico genético con las siguientes mutaciones: IRF2, CTLA4 y PIK-3, pertenecientes a la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias del hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI (Instituto Mexicano del Seguro Social). Se incluyeron notas médicas para evaluar alteraciones dermatológicas con la información proporcionada por el servicio de Dermatología, exámenes de laboratorio (determinación de IgG, IgA, IgM), tratamientos prescritos y tipo de terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana. La investigación fue aprobada por Comité ética, con registro local: R-2023-3601-010.

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizaron variables cuantitativas, según el tipo de distribución, mediante la prueba de normalidad para muestras de menos de 50 sujetos Shapiro Wilk. Las variables cuantitativas con distribución normal se evaluaron con medidas de dispersión (desviación estándar) y medidas de tendencia central (media), y para las cuantitativas de libre distribución se utilizaron mediana y rangos; en cuanto a las variables cualitativas se implementaron frecuencias y porcentajes. El análisis de prevalencia se calculó con la prueba exacta de Fisher y  $\chi^2$  de asociación lineal por lineal, con la intención de encontrar relación entre las variables: alteraciones dermatológicas, variaciones de IgA y otras comorbilidades autoinmunes.

## RESULTADOS

Se registraron 36 pacientes (55.5% mujeres), con mediana de edad de 34 años (18-94); y de estos, 25 (70%) tuvieron alguna manifestación dermatológica, y 30.5% tenían antecedente de dermatosis infecciosa. Las manifestaciones cutáneas infecciosas más frecuente fueron: rosácea (11%), infecciones cutáneas por VPH (8.3%), foliculitis, tiña, onicomosis y molusco contagioso (5.55% cada una). Respecto a las dermatitis no infecciosas (39.5%), las más prevalentes fueron: dermatitis de contacto irritativa (13.8%), dermatitis atópica (11.1%), úlceras orales recurrentes (un evento por mes con duración de 5 días) y urticaria (8.3% cada una).

La xerosis generalizada mostró una prevalencia de 5.55%, y el resto de las dermatosis 2.7%. **Cuadro 1**

Respecto a la relación o no de dermatosis y pacientes con autoinmunidad, la prueba de  $\chi^2$  resultó con 0.296, bronquiectasias 0.629, obesidad y sobrepeso 0.371, infección 0.899, atopia 0.983 y oncológicas 0.913, sin asociación real entre estas variables.

Al evaluar la correlación Tau b Kendall para las variables: cantidad de dermatosis y concentraciones de IgG, se obtuvo un valor de 0.02, lo que sugiere una baja correlación y directamente proporcional, y se interpreta que existe un aumento en la cantidad de dermatosis en los pacientes respecto al aumento de la IgG.

Todos los pacientes recibían terapia de reemplazo con inmunoglobulina humana: 33.3% por vía intravenosa y el resto por vía subcutánea.

**Cuadro 1.** Relación entre dermatosis y comorbilidades: prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes con inmunodeficiencia común variable (n = 36)

Relación	Bronquiectasias	Autoinmunidad	Sobrepeso y obesidad	Infección	Atopia	Oncológicas	Total
<b>Dermatosis</b>							
Sin dermatosis	7 (19.4%)	8 (22.2%)	2 (5.55%)	3 (8.3%)	4 (11.1%)	2 (5.55%)	11 (30.55%)
Dermatitis atópica	2 (5.55%)	3 (8.33%)	-	2 (5.55%)	1 (2.7%)	-	4 (11.1%)
Rosácea	4 (11.1%)	3 (8.33%)	-	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	4 (11.1%)
Pénfigo	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Liquen	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Psoriasis	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Dermatitis por contacto	5 (13.8%)	4 (11.1%)	1 (2.7%)	-	2 (5.55%)	-	5 (13.8%)
Xerosis generalizada	2 (5.55%)	2 (5.55%)	1 (2.7%)	-	-	1 (2.7%)	2 (5.55%)
Foliculitis	2 (5.55%)	1 (2.7%)	-	1 (2.7%)	2 (5.55%)	-	2 (5.55%)
Urticaria	2 (5.55%)	2 (5.55%)	-	2 (5.55%)	2 (5.55%)	-	3 (8.3%)
Granuloma piógeno	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Tiña	1 (2.7%)	2 (5.55%)	-	2 (5.55%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)	2 (5.55%)
Úlcera	2 (5.55%)	2 (5.55%)	-	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	3 (8.3%)
Onicomosis	2 (5.55%)	2 (5.55%)	-	-	-	-	2 (5.55%)
Angioedema	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Infección cutánea por VPH	3 (8.3%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	3 (8.3%)
Democidosis	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Melasma	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Dermatitis acnei-forme	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Molusco contagioso	2 (5.55%)	2 (5.55%)	-	-	1 (2.7%)	-	2 (5.55%)
Celulitis	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	-	-	1 (2.7%)
Verrugas vulgares	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	1 (2.7%)	-	1 (2.7%)
Quieste epidermoide	1 (2.7%)	1 (2.7%)	-	-	1 (2.7%)	-	1 (2.7%)

## DISCUSIÓN

De acuerdo con lo reportado en la bibliografía, Zaradeh y su grupo señalan que la prevalencia de manifestaciones cutáneas en pacientes con inmunodeficiencia común variable fue de 40%, y de estas 42.1% correspondieron a infecciones cutáneas;<sup>24</sup> en nuestro estudio se encontró que el 69.4% de la población tuvo alguna dermatosis, principalmente infecciosas (30.5%), siendo la dermatitis de contacto la más frecuente.

Un estudio emprendido en Italia informó que las manifestaciones dermatológicas más frecuentes asociadas con inmunodeficiencia común variable fueron: alopecia totalis, liquen plano y vitiligo; sin embargo, en el estudio aquí expuesto determinamos una prevalencia de 2.7% para liquen plano y alopecia, respectivamente, sin encontrar pacientes con diagnóstico de vitiligo.<sup>25</sup>

Gualdi y colaboradores refirieron dermatitis atópica en pacientes con inmunodeficiencia común variable de 9%, similar a lo encontrado en este estudio (11.1%); incluso reportaron una prevalencia aumentada de casos de psoriasis, particularmente en quienes tuvieron fenotipo infeccioso y/o enteropatía *versus* pacientes sin defecto de la inmunidad en (19.14 vs 2%, respectivamente);<sup>26</sup> sin embargo, en nuestro ensayo encontramos una prevalencia de psoriasis del 2.7%.

Zaradeh y sus coautores señala que solo detectaron concentraciones más bajas de IgA en pacientes con alteraciones de la piel, sin encontrar diferencias significativas para el resto de los datos inmunológicos, lo que parcialmente coincide con lo informado en este trabajo, es decir, se encontró una correlación baja respecto a la cantidad de dermatosis expresadas y concentraciones de IgG, sin encontrar diferencias significativas para las demás inmunoglobulinas. No obstante, puesto que la muestra es reducida en este estudio, existe una limitación o sesgo, por lo que se recomienda aumentar la muestra de casos en estudios futuros, con la intención de evidenciar asociaciones no identificaron. Entre otras limitaciones del este estudio, por tratarse de un ensayo retrospectivo, es posible que no registre el total de manifestaciones en los pacientes y la inmunodeficiencia común variable supone una enfermedad con diversas causas genéticas, que pueden repercutir en las diferentes manifestaciones dermatológicas encontradas. Con base en lo anterior, es importante que

todos los pacientes con inmunodeficiencia común variable cuenten la evaluación multidisciplinaria, incluida la participación del servicio de Dermatología, para identificar de manera oportuna las posibles dermatosis.

## CONCLUSIONES

La inmunodeficiencia común variable es un error innato de la inmunidad, con diferentes manifestaciones clínicas en diferentes órganos y sistemas (incluida la piel). La prevalencia de manifestaciones dermatológicas fue del 70%, superior a la reportada en la bibliografía (40%). Este tipo de manifestaciones no suelen describirse en estos pacientes, por lo que es importante identificarlas, ya que se encuentran asociadas con cierto tipo de complicaciones, sobre todo incremento del riesgo de sobreinfección (por la disrupción de la piel) y abuso de terapias biológicas.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento para llevar a cabo este estudio.

## REFERENCIAS

1. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008; 112 (2): 277-286. doi: 10.1182/blood-2007-11-124545
2. Laura Berrón-Ruiz. Alteraciones inmunológicas en la inmunodeficiencia común variable. *Rev Alert Mex* 2017; 64: 87-108.
3. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, et al. Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *J Investing Allergol Clin Immunol* 2020; 30 (1): 14-34. doi: 10.18176/jiaci.0388
4. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008; 111 (1): 77-85. doi: 10.1182/blood-2007-06-091744
5. Jørgensen SF, Trøseid M, Kummén M, et al. Altered gut microbiota profile in common variable immunodeficiency associates with levels of lipopolysaccharide and markers of systemic immune activation. *Mucosal Immunol* 2016; 9 (6): 1455-1465. doi: 10.1038/mi.2016.18

6. Diego S, Fernández Romero, María C, Juri, María V, Paolini, Alejandro Malbrán. Inmunodeficiencia común variable epidemiología y manifestaciones clínicas en 69 pacientes. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73: 315-323.
7. Saikia B, Gupta S. Common Variable Immunodeficiency. *The Indian Journal of Pediatrics* 2016; 83 (4): 338-344. doi: 10.1007/s12098-016-2038-x
8. Cabañero-Navalon MD, García-Bustos V, Nuñez-Beltrán M, et al. Current clinical spectrum of common variable immunodeficiency in Spain: The multicentric nationwide GTEM-SEMI-CVID registry. *Front Immunol* 2022; 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.1033666
9. Iglesias-Alzueta J, Matamoros-Florí N. Inmunodeficiencia variable común. Revisión. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001; 29 (3): 113-118. doi: 10.1016/S0301-0546(01)79029-5
10. LASID Latin American Society for Immunodeficiencies. <https://lasidregistry.org/>.
11. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 66-81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x
12. Soler-Palacín P. Inmunodeficiencias primarias. Congreso de Actualización Pediatría 2020. Published online 2020:311-320.
13. Tam JS, Routes JM. Common Variable Immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27 (4): 260-265. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3899
14. Driessen GJ, van Zelm MC, van Hagen PM, et al. B-cell replication history and somatic hypermutation status identify distinct pathophysiologic backgrounds in common variable immunodeficiency. *Blood* 2011; 118 (26): 6814-6823. doi: 10.1182/blood-2011-06-361881
15. Enrique-Iáñez Pareja. Inmunoglobulinas y otras moléculas de células B. Curso de Inmunología General, Departamento de Microbiología Universidad de Granada. Published online 1999. [https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap\\_05.htm](https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_05.htm)
16. Martínez-Gallo M, Radigan L, Almejún MB, Martínez-Pomar N, Matamoros N, Cunningham-Rundles C. TACI mutations and impaired B-cell function in subjects with CVID and healthy heterozygotes. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (2): 468-476. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.029
17. Romberg N, Chamberlain N, Saadoun D, et al. CVID-associated TACI mutations affect autoreactive B cell selection and activation. *J Clin Invest* 2013; 123 (10): 4283-4293. doi: 10.1172/JCI69854
18. Yu JE, Knight AK, Radigan L, et al. Toll-like receptor 7 and 9 defects in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 (2): 349-356.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.019
19. Graziano V, Pecoraro A, Mormile I, et al. Delay in diagnosis affects the clinical outcome in a cohort of CVID patients with marked reduction of IgA serum levels. *Clin Immunol* 2017; 180: 1-4. doi: 10.1016/j.clim.2017.03.011
20. Bigley V, Haniffa M, Doulatov S, et al. The human syndrome of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *J Exper Med* 2011; 208 (2): 227-234. doi: 10.1084/jem.20101459
21. Ramos-Rodríguez C, Martín-Dávila F, Garrido-Martín JA. Granulomas cutáneos no infecciosos en inmunodeficiencia común variable. *Rev Esp Patol* 2015: 159-162.
22. Roskin KM, Simchoni N, Liu Y, et al. IgH sequences in common variable immune deficiency reveal altered B cell development and selection. *Sci Transl Med* 2015; 7 (302). doi: 10.1126/scitranslmed.aab1216
23. Mouillot G, Carmagnat M, Gérard L, et al. B-Cell and T-Cell Phenotypes in CVID Patients Correlate with the Clinical Phenotype of the Disease. *J Clin Immunol* 2010; 30 (5): 746-755. doi: 10.1007/s10875-010-9424-3
24. Zarezadeh-Mehrabadi A, Aghamohammadi N, Abolhassani H, Aghamohammadi A, et al. Comprehensive Assessment of Skin Disorders in Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol* 2022; 42 (3): 653-664. doi: 10.1007/s10875-022-01211-x
25. Megna M, Pecoraro A, Balato N, et al. Psoriasis in a cohort of patients with common variable immunodeficiency. *Br J Dermatol* 2019; 180 (4): 935-936. doi: 10.1111/bjd.17408
26. Gualdi G, Lougaris V, Baronio M, et al. Burden of Skin Disease in Selective IgA Deficiency and Common Variable Immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25 (5): 369-371.
27. Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency, and autoimmunity – an inconvenient truth. *Autoimmun Rev* 2014; 13 (8): 858-864. doi: 10.1016/j.autrev.2014.04.006
28. Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Pyoderma gangrenosum in a patient with common variable primary immunodeficiency. *Ad Dermatol Allergol* 2013; 3: 188-191. doi: 10.5114/pdia.2013.35622

## Epidemiological profile of allergic respiratory disease in Mexican children

### Perfil epidemiológico de la enfermedad respiratoria alérgica en niños mexicanos

Sandra Nora González-Díaz,<sup>1</sup> Alejandra Macías-Weinmann,<sup>1</sup> Cindy Elizabeth De Lira-Quezada,<sup>1</sup> Valeria Gonzalez-Gonzalez,<sup>1</sup> Hilda Hernández-Sánchez,<sup>1</sup> Rosa Ivett Guzmán-Avilán,<sup>1</sup> Andrés Noyola-Pérez,<sup>1</sup> Carlos Macouzet-Sánchez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Regional Center of Allergy and Clinical Immunology, University Hospital Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Mexico.

#### Correspondence

Carlos Macouzet Sánchez  
dr.macouzet@gmail.com

**Received:** 18-11-2023

**Approved:** 23-11-2023

**Published:** 30-06-2024

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i2.1301>

#### ORCID

Sandra Nora González Díaz

0000-0002-3612-0042

Alejandra Macías Weinmann

0000-0003-4007-2255

Cindy Elizabeth De Lira Quezada

0000-0002-6692-8130

Valeria Gonzalez-Gonzalez

0000-0001-9944-0628

Hilda Hernández-Sánchez

0009-0004-9910-9440

Rosa Ivett Guzmán Avilán

0000-0002-9850-9360

Andrés Noyola-Pérez

0000-0003-2713-2663

Carlos Macouzet-Sánchez

0000-0002-5948-6784

#### Abstract

**Objective:** Report the prevalence and severity of the most common allergic diseases in children living in Monterrey, México.

**Methods:** Cross-sectional multi-center survey on the most common allergic diseases, completed by parents of 6-7-year-old children and by 13-14-year-old adolescents in the Monterrey metropolitan area, between January 2018 and December 2019.

**Results:** A total of 3,044 questionnaires were eligible for the analysis. Among children between 6-7 years old, 30.2% (n = 143/473) presented wheezing at any time in their life; with a higher prevalence in the male population. In the adolescent group, 26.4% reported having experienced wheezing at some point in their life, with a slight predominance in the female group (54.9%).

**Conclusions:** Knowing the prevalence of allergic diseases in our population gives us tools to generate strategies that allow us to provide the best quality healthcare to our patients.

**Keywords:** Asthma; Rhinitis; Eczema; Wheezing; Allergy And Immunology; Child.

#### Resumen

**Objetivo:** Reportar la prevalencia y gravedad de las enfermedades alérgicas más comunes en niños residentes en Monterrey, México.

**Métodos:** Encuesta multicéntrica transversal, acerca de las enfermedades alérgicas más comunes, completada por padres de niños de 6 a 7 años y por adolescentes de 13 a 14 años del área metropolitana de Monterrey, entre enero de 2018 y diciembre de 2019.

**Resultados:** Un total de 3044 cuestionarios fueron elegibles para el análisis. Entre los niños de 6-7 años, 30.2% (n = 143/473) manifestaron sibilancias en algún momento de su vida; con mayor prevalencia en la población masculina. En el grupo de adolescentes el 26.4% refirió haber tenido sibilancias alguna vez en su vida, con un ligero predominio en el grupo femenino (54.9%).

**Conclusiones:** Conocer la prevalencia de las enfermedades alérgicas en la población brinda herramientas para generar estrategias para la mejor calidad asistencial en los pacientes.

**Palabras clave:** Asma; Rinitis; Eczema; Sibilancias; Alergia E Inmunología; Niño.

## INTRODUCTION

Asthma, which is one of the most common chronic diseases, has increased in recent decades. According to the World Health Organization, asthma affects more than 330 million people worldwide.<sup>1</sup> The global prevalence of self-reported asthma in adults is 4.2%, with this figure being higher in industrialized countries. However, the prevalence in developing countries is believed to be underreported because of the difficulty of patient access to health services.<sup>2</sup>

Asthma represents a significant burden for society with a greater impact in developing countries due to the limited access to adequate treatments.<sup>3</sup> Despite the reduction in mortality due to asthma in the last two decades achieved by the development and use of inhaled therapies, especially inhaled corticosteroids (ICS), a large global disparity persists in the years of life lost to the disease.<sup>2,4</sup> This forces us to propose modern and novel treatment strategies to reduce the global mortality and economic and social burden that asthma imposes on the population.

Thus, in recent years, international organizations have made efforts to know the worldwide prevalence of asthma. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) was carried out in three phases (1991-2012) to describe the prevalence and severity of asthma, rhinitis, and eczema in children.<sup>5</sup> According to the results of phase 3 carried out in 237 centers in 98 countries, 17 of which were in Latin America, asthma prevalence varies widely depending on the geographic region. A higher prevalence of asthma symptoms was found above all in low- and middle-income countries. In the Mexican Republic, the prevalence of asthma in 6 cities ranged between 5 and 14%. The self-reported prevalence of current wheezing in children was 3.9% in Mexico City and 3% in Monterrey, Nuevo Leon, increasing to 30.8% in San Salvador, El Salvador. In contrast, in children aged 6 to 7 years, the prevalence in Mexico was 3.6%, increasing in Costa Rica to 37.6%. Furthermore, the prevalence of asthma ranged from 1.2% in Monterrey, Mexico, to 33.1% in Lima, Peru.<sup>6</sup>

Later in 2012, the Global Asthma Network (GAN) was established by scientists from ISAAC and the Interna-

tional Union against Tuberculosis and Lung Diseases to understand the impact of asthma on the population and thus prevent and improve disease care around the world with a special focus on low- and middle-income countries (<http://www.globalasthmanetwork.org/>). The GAN used the same methodology as ISAAC phases one and three focusing on the three base diseases to evaluate their prevalence, diagnosis, severity, visits to the emergency room for asthma, hospital admissions, management, and drugs used.<sup>7</sup>

Our study's objectives are to report the results of our population that is part of the GAN phase I, with a particular focus on the prevalence and severity of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children and adolescents living in the city of Monterrey, Mexico.

## METHODS

This was a comparative cross-sectional study following the official Global Asthma Network (GAN) methodology.

### Data collection

Data was collected from January 2018 up to December 2019 in the Monterrey metropolitan area. Elementary and secondary schools were randomly selected from a list of public institutions that meaningfully represent the metropolitan population. Subjects were selected following the same methodology as ISAAC phase III. The same age groups were used: adolescents aged 13 to 14 years (self-reported questionnaires) and children aged 6 to 7 years (questionnaires filled out by their parents). Students in both age groups were selected by grade/level/year or age group. The study was approved by the Human Research Ethics Committee of "Dr. José Eleuterio González" University Hospital of the Autonomous University of Nuevo León (AL17-00004/AL17-00006). Inform consents/assents were obtained by the participants, and their parents or guardians.

### GAN questionnaire

The same standardized GAN questionnaire was used, similar to that used in ISAAC phase III, with the addition of a physician-confirmed diagnosis of asthma, rhinitis and/or eczema.

The GAN questionnaire's main questions are sensitive and specific, with good content, construct, concurrent, and predictive validity.<sup>7</sup> The questionnaire contained basic participant demographic data such as age, date of birth, gender, education, etc., and questions regarding the prevalence and severity of the evaluated allergic diseases. The questionnaires are available for consultation online at <http://www.globalasthmanetwork.org/surveillance/manual/manual.php>.

## Statistical analysis

Descriptive statistics were used to analyze continuous and categorical variables. The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine normality. Continuous variables with a normal distribution are shown as mean  $\pm$  standard deviation (SD) and non-normal distribution median and interquartile range (IQR). Student's t-test

or Mann-Whitney U test, accordingly. The Chi-square ( $\chi^2$ ) test and Fisher's exact test were used to compare categorical variables. Current asthma symptoms (WHEZ12) was the dependent variable in the analyses examining the risk factors for asthma. All possible factors which were likely to influence the prevalence of current wheeze were identified ( $p < 0.05$ ) by the Fisher and Chi-square tests. These factors were further analysed by backward conditional logistic regression to create models to predict current wheeze. The statistical analysis was performed using SPSS statistical software v.25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## RESULTS

The prevalence and severity of asthma symptoms in children and adolescents are presented in **Table 1**. It is important to mention that 29.4% ( $n = 143/486$ ) of

**Table 1. Prevalence and severity of asthma symptoms in children and adolescents in Monterrey according to the Global Asthma Network.**

Variable	Children 6-7 years		Teenagers 12-14 years	
	n	Frequency %	n	Frequency %
<b>Have you had a wheezing or wheezing in your chest at any time in your life?</b>				
Males	85/235	36.2%	306/1239	24.7%
Females	58/238	24.4%	373/1333	28.0%
Total	143/473	30.2%	679/2572	26.4%
<b>How old was the child when the whistle started? &lt;1 year old</b>				
Males	28/82	34.1%	NA	
Females	19/55	34.5%	NA	
Total	47/137	34.3%	NA	
<b>How old was the child when the whistle started? 1-2 years old</b>				
Males	18/82	22.0%	NA	
Females	20/55	36.4%	NA	
Total	38/137	27.7%	NA	
<b>How old was the child when the whistle started? 3-4 years old</b>				
Males	17/82	20.7%	NA	
Females	12/55	21.8%	NA	
Total	29/137	21.2%	NA	
<b>How old was the child when the whistle started? 5-6 years old</b>				
Males	17/82	20.7%	NA	
Females	3/55	5.5%	NA	
Total	20/137	14.6%	NA	

**How old was the child when the whistle started? >6 years old**

Males	2/82	2.4%	NA
Females	1/55	1.8%	NA
Total	3/137	2.2%	NA

**Have you had wheezing or wheezing in the past 12 months?**

Males	30/106	28.3%	145/508	28.5%
Females	9/80	11.3%	183/550	33.3%
Total	39/186	21.0%	328/1058	31.0%

**How many whistling attacks have you had in the last 12 months?****None**

Males	31/59	52.5%	182/309	58.9%
Females	18/26	69.2%	168/343	49.0%
Total	49/85	57.6%	350/652	53.7%

**How many whistling attacks have you had in the last 12 months? 1 - 3**

Males	21/59	35.6%	103/309	33.3%
Females	6/26	23.1%	143/343	41.7%
Total	27/85	31.8%	246/652	37.7%

**Wheeze attacks in past 12 months none**

Males	31/59	52.5%	182/309	58.9%
Females	18/26	69.2%	168/343	49.0%
Total	49/85	57.6%	350/652	53.7%

**Wheeze attacks in past 12 months 1-3**

Males	21/59	35.6%	103/309	33.3%
Females	6/26	23.1%	143/343	41.7%
Total	27/85	31.8%	246/652	37.7%

**Wheeze attacks in past 12 months 4-12**

Males	7/59	11.9%	16/309	5.2%
Females	0/26	0.0%	26/343	7.6%
Total	7/85	8.2%	42/652	6.4%

**Wheeze attacks in past 12 months >12**

Males	0/59	0.0%	8/309	2.6%
Females	2/26	7.7%	6/343	1.7%
Total	2/85	2.4%	14/652	2.1%

**In the past 12 months, how many times, on average, has the child's sleep been disturbed due to hissing or whistling? 1 per night**

Males	13/53	24.5	33/276	12.0%
Females	3/29	10.3%	53/313	16.9%
Total	16/82	19.5%	86/589	14.6%

**In the past 12 months, how many times, on average, has the child's sleep been disturbed due to hissing or whistling? >1 per night**

Males	6/53	11.3%	9/276	3.3%
Females	0/29	0.0%	18/313	5.8%
Total	6/82	7.3%	27/589	4.6%

**In the past 12 months, has whistling or whistling ever been serious enough to limit the way you speak (says only one or two words at a time between breaths)?**

Males	5/68	7.4%	39/313	12.5%
Females	4/40	10.0%	73/332	22.0%
Total	9/108	8.3%	112/645	17.4%

**Has the child ever had asthma?**

Males	26/242	10.7%	133/1224	10.9%
Females	11/244	4.5%	162/1322	12.3%
Total	37/486	7.6%	295/2546	11.6%

**Did a doctor confirm the child's asthma?**

Males	24/44	54.5%	119/295	40.3%
Females	11/26	42.3%	120/276	43.5%
Total	35/70	50.0%	239/571	41.9%

**Does the child have a written plan that tells you/he/she how to take care of his/her asthma?**

Males	16/43	37.2%	66/272	24.3%
Females	7/27	25.9%	83/276	30.1%
Total	23/70	32.9%	149/548	27.2%

children in the 6 to 7-year-old range presented wheezing at any time in their life; the majority were boys. The age at which most of the children presented wheezing for the first time was before their first year of life; however, in girls, it occurred mostly between the first and second year of age. Of these patients, 8% (n = 39/486) had some wheezing episodes in the last 12 months; the majority were boys. Most of these patients had had 1 to 3 attacks of wheezing in the past year, and only 2 girls had more than 12 attacks. Regarding the number of nocturnal awakenings due to asthma symptoms in the last 12 months, 3.3% (n = 16/486) of the children woke up only once at night while 1.2% (n = 6/486) woke more than once. It is important to mention that among the patients who ever had asthma symptoms, only 50% (n = 35/70) had a diagnosis of asthma confirmed by a physician. Of these, only 32.9% (n = 23/70) had a plan for managing their illness.

We describe the prevalence and severity of rhinitis symptoms in children and adolescents in **Table 2**. In this same group of children, 29.5% (n = 143/485) presented allergic rhinitis symptoms such as sneezing, rhinorrhea, or nasal congestion without presenting an upper airway infection. When stratifying by age group, we found that most of the children started with these problems between 5 and 6 years of age, while >50%

of the children started with these symptoms between 3 and 6 years of age. Allergic rhinitis symptoms were present in 23.7% (n = 115/485) at some point in the last 12 months. The symptom that most frequently affected this group was nasal itching in 15.2% (n = 74/485) in the last 12 months, followed by ocular itching and epiphora in 11.1% (n=54/485). In 8.4% (n = 41/115) of the children, these symptoms only mildly interfered with their daily activities, and only 0.6% were frequently affected.

The prevalence and severity of atopic dermatitis in presented in **Table 3**. In this same age group, 9.2% (n = 44/479) had an intermittent itchy skin rash for at least 6 months at some point in their life. Of these, 6.7% (n = 32/479) presented this symptom in the last 12 months. The risk factors associated with suffering from an atopic disease (asthma, rhinitis and/or atopic dermatitis) that were found in this group of children was having had wheezing in the last 12 months (OR: 1.21; CI: 1.12-1.31; p = <0.001) and presenting a rash in the last 12 months (OR: 1.22; CI: 1.11-1.35; p = <0.001).

In the group of adolescents between 12 and 14 years of age (n = 2557), 26.5% reported having experienced wheezing at some point in their life, with a slight pre-

**Table 2. Prevalence and severity of rhinitis symptoms in children and adolescents in Monterrey according to the Global Asthma Network.**

Variable	Children 6-7 years		Teenagers 12-14 years	
	n	Frequency %	n	Frequency %
<b>Has the child had a problem with sneezing or a runny or stuffy nose when he/she doesn't have a cold or flu?</b>				
Males	71/230	30.9%	554/1239	44.7%
Females	72/242	29.8%	687/1336	51.4%
Total	143/472	30.3%	1241/2575	48.2%
<b>How old was the child when the problem in the nose started? &lt;1 year</b>				
Males	10/70	14.3%	NA	
Females	8/69	11.6%	NA	
Total	18/139	12.9%	NA	
<b>How old was the child when the problem in the nose started? 1-2 years</b>				
Males	9/70	12.9%	NA	
Females	10/69	14.5%	NA	
Total	19/139	13.7%	NA	
<b>How old was the child when the problem in the nose started? 3-4 years</b>				
Males	15/70	21.4%	NA	
Females	20/69	29.0%	NA	
Total	35/139	25.2%	NA	
<b>How old was the child when the problem in the nose started? 5-6 years</b>				
Males	28/70	40.0%	NA	
Females	22/69	31.9%	NA	
Total	50/139	36.0%	NA	
<b>How old was the child when the problem in the nose started? &gt;6 years</b>				
Males	8/70	11.4%	NA	
Females	9/69	13.0%	NA	
Total	17/139	12.2%	NA	
<b>In the past 12 months, has the child had a problem with sneezing or a runny or stuffy nose when he/she did not have a cold or flu?</b>				
Males	63/78	80.8%	420/807	52.0%
Females	52/72	72.2%	572/917	62.4%
Total	115/150	76.7%	992/1724	57.5%
<b>In the past 12 months, has the child had nose problems accompanied by an itchy nose?</b>				
Males	38/62	61.3%	227/532	42.7%
Females	36/53	67.9%	393/660	59.5%
Total	74/115	64.3%	620/1192	52.0%
<b>In the past 12 months, has the child had nose problems accompanied by an itchy nose and watery eyes?</b>				
Males	29/62	46.8%	221/536	41.2%
Females	25/54	46.3%	343/667	51.4%
Total	54/116	46.6%	564/1203	46.9%

**In the past 12 months, how much did the problem in the child's nose interfere/affect the child's daily activities? Not at all**

Males	29/61	47.5%	220/515	42.7%
Females	23/54	42.6%	231/652	35.4%
Total	52/115	45.2%	451/11167	38.6%

**In the past 12 months, how much did the problem in the child's nose interfere/affect the child's daily activities? Slightly**

Males	23/61	37.7%	234/515	45.4%
Females	18/54	33.3%	317/652	48.6%
Total	41/115	35.7%	551/1167	47.2%

**In the past 12 months, how much did the problem in the child's nose interfere/affect the child's daily activities? Moderately**

Males	7/61	11.5%	40/515	7.8%
Females	12/54	22.2%	83/652	12.7%
Total	19/115	16.5%	123/1167	10.5%

**In the past 12 months, how much did the problem in the child's nose interfere/affect the child's daily activities? Very frequently**

Males	2/61	3.3%	21/515	4.1%
Females	1/54	1.9%	21/652	3.2%
Total	3/115	2.6%	42/1167	3.6%

**Has the child ever had allergic rhinitis?**

Males	26/238	11.8%	248/1138	21.8%
Females	27/247	10.9%	330/1215	27.2%
Total	55/485	11.3%	578/2353	24.6%

**Did a doctor confirm the child's allergic rhinitis?**

Males	23/46	50.0%	106/1265	8.4%
Females	24/41	58.5%	108/1359	7.9%
Total	47/87	54.0%	214/2624	8.2%

dominance of the female gender (28%). In the previous 12 months, 9.6% had 1 to 3 episodes of wheezing, and only 0.5% suffered more than 12 attacks. Regarding nocturnal awakenings due to asthma symptoms in the previous 12 months, 14.6% of adolescents woke up once, while only 1% woke up more than once. Even though 679 of the adolescents have ever presented asthma symptoms, only 239 (35.2%) were confirmed by a specialist, and 149 (22%) claim to have a written action plan in case of presenting asthma symptoms.

About half of the adolescent group (48.2%) had allergic rhinitis symptoms such as sneezing, rhinorrhea, or nasal congestion without a cold or influenza. The most reported symptom in the last 12 months was nasal

itching (38.5%), followed by ocular itching and epiphora in 21.9% of adolescents.

In this same group of adolescents, 20.% had an itchy skin rash intermittently for at least 6 months at some point in their life, and 14.9% of these had been present in the last 12 months. The risk factors associated with suffering from an atopic disease in adolescents 12-14 years of age were having wheezing during the last 12 months (OR: 1.13; CI: 1.09-1.16;  $p = <0.001$ ) or the presence of wheezing during exercise or immediately after (OR: 1.21; CI: 1.05-1.40;  $p = 0.007$ ). Similarly, an association was found, although less clearly, if the child had nasal problems with nasal pruritus in the last 12 months (OR: 1.08; CI: 1.00-1.16;  $p = 0.039$ ) or if

**Table 3. Prevalence and severity of rhinitis symptoms in children and adolescents in Monterrey according to the Global Asthma Network.**

Variable	Children 6-7 years		Teenagers 12-14 years	
	n	Frequency %	n	Frequency %
<b>Has your child ever had an itchy skin rash that has been back and forth for at least six months?</b>				
Males	22/229	9.6%	178/1211	14.7%
Females	22/243	9.1%	329/1316	25.0%
Total	44/472	9.3%	507/2527	20.1%
<b>Has this child had this itchy rash at any time in the last 12 months?</b>				
Males	13/26	50.0%	125/488	25.6%
Females	19/25	76.0%	251/591	42.5%
Total	32/51	62.7%	376/1079	34.8%
<b>Has your child's itchy rash ever affected any of the following places: the creases of the elbows, behind the knees, in front of the ankles, under the buttocks, or around the neck, ears or eyes?</b>				
Males	7/13	53.8%	86/248	34.7%
Females	13/19	68.4%	180/352	51.1%
Total	20/32	62.5%	266/600	44.3%
<b>At what age was the child's first itchy skin rash? &lt;2 years</b>				
Males	3/13	23.1%	NA	
Females	2/19	10.5%	NA	
Total	5/32	15.6%	NA	
<b>At what age was the child's first itchy skin rash? 2-4 years</b>				
Males	1/13	7.7%	NA	
Females	5/19	26.3%	NA	
Total	6/32	18.8%	NA	
<b>At what age was the child's first itchy skin rash? 5 or more years</b>				
Males	9/13	69.2%	NA	
Females	12/19	63.2%	NA	
Total	21/32	65.6%	NA	
<b>Has this child's rash completely disappeared at any time over the past 12 months?</b>				
Males	6/13	46.2%	NA	
Females	14/19	73.7%	NA	
Total	20/32	62.5%	NA	
<b>In the last 12 months, how many times, on average, have you been kept awake at night from this itchy skin rash? Never</b>				
Males	9/14	64.3%	164/213	77.0%
Females	12/18	66.7%	224/329	68.1%
Total	21/32	65.6%	388/542	71.6%
<b>In the last 12 months, in the last 12 months, how many times, on average, have you been kept awake at night from this itchy skin rash? &lt;1 night/week</b>				

Males	4/14	28.6%	31/213	14.6%
Females	6/18	33.3%	79/329	24.0%
Total	10/32	31.3%	110/542	20.3%
<b>In the last 12 months, how many times, on average, have you been kept awake at night from this itchy skin rash? &gt;1 night/week</b>				
Males	1/14	7.1%	18/213	8.5%
Females	0/18	0.0%	26/329	7.9%
Total	1/32	3.1%	44/542	8.1%
<b>Has the child had atopic dermatitis?</b>				
Males	15/234	6.4%	95/1208	7.9%
Females	13/245	5.3%	165/1314	12.6%
Total	28/479	5.8%	260/2522	10.3%
<b>Did a doctor confirm the child's atopic dermatitis?</b>				
Males	13/33	39.4%	53/242	21.9%
Females	12/26	46.2%	72/300	24.0%
Total	25/59	42.4%	125/542	23.1%

the rash that occurred in the last 12 months completely disappeared in the same period (OR: 1.07; CI: 1.03-1.11;  $p = <0.001$ ).

## DISCUSSION

As the most common chronic respiratory disease, asthma affects approximately 300 million people worldwide.<sup>8</sup> Although its prevalence fluctuates in different regions of the world, in Latin America, an average of 17% is estimated.<sup>9</sup> In Mexico, according to the World Health Organization, 7% of the population has asthma, which represents about 8.5 million Mexicans with this condition.<sup>8</sup>

ISAAC phase three included a total of 1,059,053 children in 236 centers in 98 countries around the world. In this study, a prevalence of asthma symptoms of 13.7% in the 13 to 14-year-old group and 11.6% in the 6 to 7-year-old group was reported.<sup>10</sup> According to the data obtained from the ISAAC phase three in our regional center for allergy and clinical immunology in the city of Monterrey, Nuevo Leon, a general prevalence of 26.5% of asthma (wheezing at some time) was reported in the 13 to 14-years group, and 29.4% in the 6 to 7 years group. In recent years, the prevalence of allergic diseases has increased due to multiple environmental factors such as urbanization and rapid population growth, which has favored lifestyle changes and greater exposure to environmental pol-

lutants.<sup>11</sup> This increase is evidenced in a recent study where 15 centers that participated in GAN phase I in the Mexican Republic were analyzed. In this study, a prevalence of asthma of 23.9% was reported in adolescents, while in children aged 6 to 7 years, it was 26.2%.<sup>12</sup> These data differ to those obtained in our study population, where the prevalence of asthma was 7.6% and 11.6% in the children and adolescent groups, respectively. When we compared our results with those obtained by Chinratanapisit et al. as part of the GAN phase I in Thailand, an important similarity was observed in the frequency of asthma symptoms, 26% in the group aged 6 to 7 years and 22.9% in the group of adolescents 13 to 14 years.<sup>13</sup> Similar to the findings in Mexico, a significant increase occurred in the frequency of asthma symptoms when comparing the previous results with the ISAAC phase III in the population of Bangkok, a prevalence of asthma of 14.6% vs. 15.0% was reported in the groups of children and adolescents, respectively.<sup>14</sup> In recent years, multiple studies have been carried out to determine the prevalence of allergic diseases worldwide. A significant increase has been seen due to the increasing urbanization of developing countries, such as Mexico or Thailand, in addition to multiple factors, such as the increase in population density, the increase in environmental pollution, and epigenetic alterations that affect this vulnerable population.<sup>15</sup> In the information obtained from our population, we noticed that the wheezing attacks in the last year (before the survey applica-

tion) were similar in both boys and girls (12.8 vs. 7.4%). Still, when making a global comparison for asthma diagnosis, we found that in the 6 to 7-year group, the male gender predominated (54.5% vs. 42.3%); in the adolescent group, there was a female gender predominance (43.5 vs. 40.3%). This predominance of female gender over male gender at puberty could be due to the predisposition that adolescent girls have to present symptoms and exacerbations of asthma during puberty and close to the menstrual cycle.<sup>16</sup> When stratifying by age, we found that most children begin with wheezing episodes before the first year of life (34.3%), and about 80% present them before 6 years of age. Our results are similar to those reported by Del-Río-Navarro *et al.*,<sup>12</sup> with an onset before 6 years of age in 87% of cases. These data show and corroborate the greater presentation of asthma symptoms in early childhood, a period when a diagnosis can be difficult due to the greater frequency of cases of wheezing due to viral infections.<sup>17</sup> It is vitally important to sensitize primary health service providers and the general population about clinical data suggestive of asthma to provide timely detection and treatment. Children and adolescents in our city had a low number of nocturnal awakenings due to asthma symptoms (3.3 vs. 3.4%) compared to children in Thailand (5.4 vs. 4.2%) and a different prevalence of nocturnal awakenings compared to the rest of the Mexican population (12.2 vs. 8.2%). Nighttime awakenings are an important variable to consider as part of the control of a disease as heterogeneous as asthma since this variable not only affects the lung function of patients but also sleep quality and school performance, which have a direct impact on their quality of life. Despite the efforts made by international organizations to raise awareness of asthma around the world, only slightly more than half of the patients diagnosed with asthma by a doctor have an effective treatment plan and adequate adherence. Similar data have been reported in other Latin American countries, where only 40% of patients comply with their long-term treatment.<sup>18</sup> This leads us to conclude that specialist physicians must generate strategies in our population to educate patients and improve their adherence to long-term treatment. As is well known, viral and bacterial infections play a very important role in the pathogenesis of asthma. The viruses most commonly involved in lower respiratory tract infections and the development of wheezing and asthma have been rhinovirus (RV) and

respiratory syncytial virus (RSV), with rhinovirus being the main trigger for asthma attacks.<sup>19</sup> There is strong evidence that shows that children having wheezing episodes at 3 years of age, wheezing due to RSV (OR 2.6), RV (OR 9.8), or both RSV and RV (OR 10.0), have a higher risk of developing asthma at 6 years of age.<sup>20</sup> On the other hand, in a study by García-Marcos *et al.* of more than 28,000 subjects in Latin America, it was reported that the main risk factors for developing asthma were attending daycare and having an upper respiratory infection in the first 3 months of life, as well as maternal smoking during pregnancy. The same authors identified maternal breast milk ingestion for more than 3 months and maternal education higher than high school as protective factors.<sup>21</sup> Ojwang *et al.*, in a prospective study conducted in Finland, studied the relationship of early exposure to dogs, cats, and farm animals and its relationship with the development of asthma. They found that having a dog at home was associated with a 40%, 28%, and 23% reduction in the risk of developing asthma, allergic rhinitis, and atopic sensitization by the age of 5, respectively. Contrary to what was found in our population, exposure to farm animals during the first year of life was not associated with these results. However, in a recent study by Levin *et al.* conducted in South Africa where environmental factors associated with allergic diseases were analyzed, it was found that exposure to farm animals in childhood and maternal exposure during pregnancy were a protective effect for developing allergic diseases in rural areas.<sup>22,23,24</sup> The results of this variable in multiple studies have been heterogeneous. Other factors specific to the farm environment must be taken into account to establish an adequate recommendation depending on our population.<sup>24</sup> The GAN phase I has been a very important project since it offers a global perspective of the frequency of the main allergic diseases that affect the population. Regarding the symptoms of allergic rhinitis in our population of children between 6 to 7 years of age, the prevalence was lower than that reported in the Bangkok population of the same age (29.5 vs. 47.3%). However, when comparing this finding with data from ISAAC phase III, we found that the prevalence of these symptoms has not significantly changed in recent years in our population (29.5 vs. 31.8%).<sup>10</sup> In the same way, allergic rhinitis symptoms were lower in our population when compared with the GAN phase I results from Bangkok (11.3 vs. 24.5%), and they were significantly higher when com-

pared to those reported in the ISAAC phase III (4.6%). In the last 12 months, school children from Monterrey presented a lower prevalence of nasal pruritus (15.2 vs. 38.2) and ocular pruritus (11.1 vs. 15%) than children from Bangkok. Likewise, in the adolescent population, in the last 12 months, nasal pruritus appeared less frequently in the Mexican population than in the Thai population (24.1 vs. 48.8%), in contrast eye symptoms were more prevalent (21.9 vs. 18.0%). When comparing GAN phase I atopic dermatitis data with ISAAC phase III in our center, we noticed a very significant increase in both age groups. In children aged 6 to 7 years, the presence of eczema at some point in life was higher in GAN phase I children compared to those of ISAAC phase III (9.3 vs. 2.9%); also in the adolescent group (20.1 vs. 1.5%). Regarding the presence of eczema in the last 12 months, the GAN phase I showed a frequency of 6.7% and 14.9% in children and adolescents, respectively. Similarly, this shows significantly higher figures than those obtained in ISAAC phase I in both groups (4.1 and 4%).

## CONCLUSION

In this study, the results obtained using the GAN phase I material showed the increasing appearance of allergic diseases throughout the world over time, without forgetting the Mexican population. Although allergic diseases have a very important genetic component, environmental and social factors play a significant role in their development. Therefore, the results of studies like this will give us a complete perspective of the current burden of allergic diseases in our population to generate strategies that allow us to provide our patients with better comprehensive, and timely care.

## Declaration of conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Financial disclosure

None to declare.

## REFERENCES

1. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 14 1(3): 846-857. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.016.
2. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet* 2018; 391 (10122): 783-800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1.
3. Egtesad S. Allergic Diseases in the Developing World: An Emerging Problem or an Overseen Issue?. In: Mahdavinia M. (eds) *Health Disparities in Allergic Diseases*. Springer, Cham. 2020. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-31222-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-31222-0_2)
4. Beasley R, Hancox RJ. Reducing the burden of asthma: time to set research and clinical priorities. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (10): 943-944. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30400-8.
5. Asher MI, Stewart AW, Wong G, Strachan DP, et al. Changes over time in the relationship between symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a global perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40 (5): 267-74. doi: 10.1016/j.aller.2011.11.004.
6. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013; 41 (2): 73-85. doi: 10.1016/j.aller.2012.03.001.
7. Ellwood P, Asher MI, Billo NE, Bissell K, et al. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. *Eur Respir J* 2017; 49 (1): 1601605. doi: 10.1183/13993003.01605-2016.
8. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, et al. Guía Mexicana del Asma: GUIMA 2017 [Mexican Asthma Guidelines: GUIMA 2017]. *Rev Alerg Mex* 2017; 64 (Suppl 1):s11-s128. doi: 10.29262/ram.v64i0.272.
9. Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J. Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios [Prevalence of asthma in Latin America. Critical look at ISAAC and other studies]. *Rev Alerg Mex* 2017; 64 (2): 188-197. doi: 10.29262/ram.v64i2.256.
10. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J; ISAAC Phase Three Study Group. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009; 64 (1): 123-48. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x.
11. Murrison LB, Brandt EB, Myers JB, Hershey GKK. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J Clin Invest* 2019; 129 (4): 1504-1515. doi: 10.1172/JCI124612.
12. Del-Río-Navarro BE, Berber A, Reyes-Noriega N, Navarrete-Rodríguez EM, et al. Global Asthma Network Phase I study in Mexico: prevalence of asthma symptoms, risk factors and altitude associations-a cross-sectional study. *BMJ Open Respir Res* 2020; 7 (1): e000658. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000658.



13. Chinratanaipisit S, Suratannon N, Pacharn P, Sritipsukho P, et al. Prevalence and severity of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children from the Bangkok area: The Global Asthma Network (GAN) Phase I. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2019; 37 (4): 226-231. doi: 10.12932/AP-120618-0336.
14. Trakultivakorn M, Sangsupawanich P, Vichyanond P. Time trends of the prevalence of asthma, rhinitis and eczema in Thai children-ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) Phase Three. *J Asthma* 2007; 44 (8): 609-11. doi: 10.1080/02770900701540119.
15. Castro A. Childhood asthma from a health equity perspective: The case of Latin America and the Caribbean. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 122 (5): 445-446.e2. doi: 10.1016/j.anai.2019.02.029.
16. Rao CK, Moore CG, Bleecker E, Busse WW, et al. Characteristics of perimenstrual asthma and its relation to asthma severity and control: data from the *Severe Asthma* Research Program. *Chest* 2013; 143 (4): 984-992. doi: 10.1378/chest.12-0973.
17. Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J* 2020; 56 (6): 2002094. doi: 10.1183/13993003.02094-2020.
18. De la Vega Pazitková T, Pérez Martínez VT, Bezos Martínez L. Relación entre la severidad de las manifestaciones de asma bronquial y el cumplimiento del tratamiento intercrisis. *Rev Cuba Med Gen Integ* 2011; 27 (3): 294-306.
19. Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol* 2020; 42 (1): 61-74. doi: 10.1007/s00281-020-00781-5.
20. Altman MC, Beigelman A, Ciaccio C, Gern JE, et al. Evolving concepts in how viruses impact asthma: A Work Group Report of the Microbes in Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145 (5): 1332-1344. doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.904.
21. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL; EISL Study Group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 (5): 878-88. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01035.x.
22. Levin ME, Botha M, Basera W, Facey-Thomas HE, et al. Environmental factors associated with allergy in urban and rural children from the South African Food Allergy (SAFFA) cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145 (1): 415-426. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.048.
23. Meng Y, Wang C, Zhang L. Advances and novel developments in allergic rhinitis. *Allergy* 2020; 75 (12): 3069-3076. doi: 10.1111/all.14586.
24. Ojwang V, Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, et al. Early exposure to cats, dogs and farm animals and the risk of childhood asthma and allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31 (3): 265-272. doi: 10.1111/pai.13186.

# Conocimiento de las madres de niños menores de 5 años acerca del esquema de vacunación

## Knowledge of mothers of children under 5 years of age about vaccination schedule

Diana Paola Gallardo-Martínez,<sup>1</sup> Jaime Omar Jiménez-Sandoval<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de tercer año de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar 1, Instituto Mexicano del Seguro, Orizaba, Veracruz.

<sup>2</sup> Alergólogo e Inmunólogo, Hospital General Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro, Orizaba, Veracruz.

**Recibido:** 07-12-2023

**Aprobado:** 02-01-2024

**Publicado:** 30-06-2024

### Correspondencia

Gallardo.dianap@gmail.com  
jaojs\_165@hotmail.com2

<https://doi.org/10.29262/ram.v7i1i2.1304>

### ORCID

Diana Paola Gallardo Martínez

0009-0002-0987-089X

Jaime Omar Jiménez Sandoval

0000-0002-3410-5228

### Resumen

**Objetivos:** Determinar el grado de conocimiento de las madres de niños menores de 5 años acerca del esquema de vacunación.

**Métodos:** Estudio transversal, observacional, descriptivo y analítico, llevado a cabo en la Unidad de Medicina Familiar 1 de Orizaba, Veracruz, en el que se aplicaron dos cuestionarios a madres de niños menores de 5 años, uno elaborado por la Organización Panamericana de la Salud para calificar las actitudes de los padres acerca de las vacunas, y otro que evalúa el conocimiento de las inmunizaciones. Se estimaron frecuencias absolutas y porcentajes; y se determinó la asociación con  $\chi^2$  de Pearson.

**Resultados:** Se registraron 138 mujeres, con límites de edad de 18 a 48 años. El grado de conocimiento fue alto (70.3%) y se relacionó con la edad, escolaridad ( $p = 0.00$ ) y ocupación ( $p = 0.03$ ) de las madres. Las frecuencias más altas fueron para las amas de casa (47.1%), profesionistas (3.5%), casadas (60.2%) y de religión católica (81.2%).

**Conclusión:** El 70.3% de las madres de niños menores de 5 años tiene conocimiento alto acerca de la vacunación, y se asocia con su edad, escolaridad y ocupación.

**Palabras clave:** Grado de conocimiento; Esquema de vacunación; OPS.

### Abstract

**Objective:** Determine the level of knowledge of mothers of children under 5 years of age about vaccination schedule.

**Methods:** Cross-sectional, observational, descriptive, and analytical study, carried out in the Family Medicine Unit 1 of Orizaba, Veracruz, in which two questionnaires were applied to mothers of children under 5 years of age, one prepared by PAHO that qualifies attitudes of parents about vaccines, and another that evaluates knowledge of immunizations. Absolute frequencies and percentages were estimated; and the association with Pearson's  $\chi^2$  was determined.

**Results:** A total of 138 women were registered, with age limits of 18 to 48 years. The level of knowledge was high (70.3%) and was related to the age, education ( $p = 0.00$ ) and occupation ( $p = 0.03$ ) of the mothers. The highest frequencies were for housewives (47.1%), professionals (3.5%), married (60.2%) and of the Catholic religion (81.2%).

**Conclusion:** This study confirms the null hypothesis, which indicates that 70.3% have high knowledge about vaccination, and it is associated with the age, education, and occupation of the mothers.

**Keyword:** Level of knowledge; Vaccination schedule; OPS.

## ANTECEDENTES

La vacunación es una acción sanitaria que permite disminuir la mortalidad de los niños y erradicar enfermedades en el orbe. Esta medida se considera efectiva para la promoción de la salud y riqueza de las naciones.<sup>1</sup>

La inmunización es una de las estrategias más eficaces para prevenir enfermedades y discapacidades. Actualmente se dispone de vacunas contra al menos 20 enfermedades. Si se lograra que un 85-90% de la población mundial infantil fuera inmunizada, los vacunados protegerían indirectamente a los no vacunados. La Organización Mundial de Salud (OMS) apoya la postura de lograr la inmunidad colectiva mediante la vacunación.<sup>2</sup>

De acuerdo con la OMS, la vacuna se define como *“cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad, estimulando la producción de anticuerpos”*. Las vacunas están compuestas por un microorganismo entero, una parte de él o un producto modificado del mismo, que permite inducir una respuesta que simula la enfermedad natural, pero con poco o ningún riesgo. Existen cuatro tipos de vacunas: 1) vacunas de virus vivos atenuados, 2) vacunas de virus inactivados, 3) vacunas toxoides y 4) vacunas biosintéticas.<sup>3,4</sup>

La respuesta óptima a una vacuna depende de múltiples factores, y entre los más importantes destacan: tipo de vacuna, edad y estado inmunológico del receptor.<sup>5</sup>

La Academia Americana de Pediatría, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y el Instituto de Medicina señalan que los beneficios de las vacunas superan los riesgos. Las reacciones alérgicas son raras y generalmente aparecen en algún momento de la vacunación. Las contraindicaciones se asocian con condiciones en las que no deben administrarse los biológicos.<sup>6,7</sup>

Las reacciones adversas posteriores a la vacunación se clasifican según su causa. La OMS las clasifica en tres categorías: 1) reacciones adversas inducidas por la vacunación (representan una respuesta individual producida por las propiedades inherentes al producto), 2) reacciones por defectos en la calidad de las vacunas y 3) reacciones provocadas por errores de programa.<sup>8</sup>

En México, asegurar la cobertura universal, estandarizar el esquema e introducir nuevas vacunas son atribuciones del Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA). Los niños se incorporan al Programa de Vacunación Universal (PVU) desde su nacimiento y se realiza seguimiento de la aplicación de las dosis que completan el esquema, mediante el registro en la Cartilla Nacional de Salud (CNS) y en los formatos institucionales. El esquema inicia al nacimiento con la vacuna del bacilo de Calmette-Guerin y hepatitis B, con dosis única, aplicada en los primeros siete días de vida extrauterina para prevenir el estado de portador crónico en hijos de madres con hepatitis B. Entre los dos y cuatro meses se administra la vacuna conjugada contra neumococo 13-valente, la hexavalente acelular y el rotavirus. La tercera vacuna de hexavalente y primer dosis de influenza se aplican a los seis meses de edad. A los 12 meses se aplica la tercera dosis de la vacuna contra neumococo 13-valente y la primera de la triple viral (SRP). A los 18 meses se aplica el primer refuerzo de hexavalente. A los cuatro años se administra una dosis de la vacuna triple bacteriana. El refuerzo de influenza es anual hasta los cinco años. Y a los seis de aplicarse el refuerzo de la vacuna SRP.<sup>2,3,6,9,10-16</sup>

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino de 2016, la cobertura del esquema completo en los niños menores de 1 año fue del 51.7%; en los de 12-23 meses de 53.9%, y en los de 24-35 meses de 63.2%. En niños de 6 años la cobertura de una dosis de SRP fue del 97.8%, y para dos dosis de 50.7%. Sólo 2.2% de los niños de seis años no estaban vacunados. Las variables asociadas con esquema incompleto fueron edad de 2 a 5 meses, madre menor de 20 años o hablante de lengua indígena.<sup>15</sup>

El objetivo de este estudio fue: determinar el grado de conocimiento de las madres de niños menores de 5 años acerca del esquema de vacunación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, observacional, descriptivo y analítico, llevado a cabo en madres de niños menores de 5 años adscritos a la Unidad de Medicina Familiar 1 (IMSS) de Orizaba, Veracruz, de febrero a marzo de 2022, a quienes se aplicaron dos cuestionarios: uno elaborado por la Organización Panamericana de la Salud para calificar las actitudes acerca de las vacunas, y otro que evalúa el conocimiento de las inmunizaciones.

## Análisis estadístico

Los datos se recolectaron en una base diseñada en el programa Excel y posteriormente se analizaron 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 cuantitativas. La asociación entre el grado de conocimiento y las variables sociodemográficas acerca de la vacunación se calcularon con la prueba de . Se consideró estadísticamente significativo el valor de  $p = 0.05$ .

## Aspectos éticos

El estudio se apegó a las normas y procedimientos del IMSS en materia de investigación, y cumplió con las normas éticas establecidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud. Se consideró una investigación sin riesgo, porque solo se recolectó la información a través de la aplicación de dos cuestionarios, según lo establecido en la declaración de Helsinki. La información obtenida fue estrictamente confidencial y no se identificó a ninguna persona. Los participantes tuvieron el derecho de retirar su autorización en cualquier momento del estudio, sin que afectara la atención que recibió en la institución. El investigador principal tuvo la obligación de ofrecer información adicional necesaria a las interesadas en participar en el proyecto.

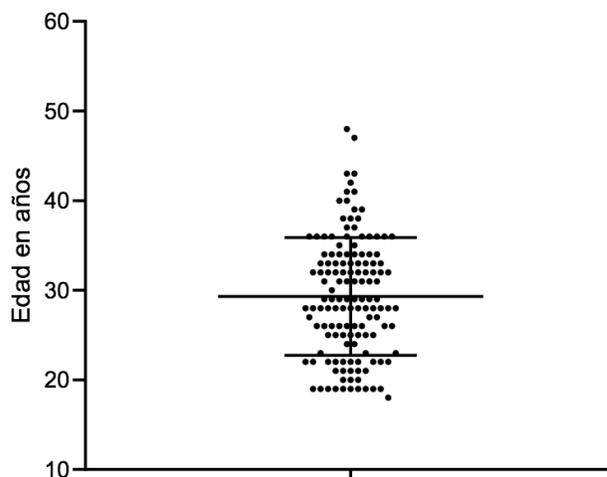
## RESULTADOS

La muestra de estudio quedó conformada por 138 participantes, con límites de edad de 18 a 48 años (media de 29.3 años). **Figura 1**

Respecto a la ocupación de las participantes, se encontró que 65 (47.1%) eran amas de casas, 7 (5.1%) comerciantes, 34 (24.6%) empleadas, 2 (1.5%) estudiantes y 30 (21.7%) profesionistas.

En cuanto a la escolaridad, se observó que 3 (2.1%) padres de familia tenían educación primaria, 44 (31.9%) secundaria, 31 (22.5%) preparatoria y 60 (43.5%) educación profesional.

Las participantes se clasificaron según su estado civil en: casadas 60.2% ( $n = 83$ ), divorciadas 1.4% ( $n = 2$ ), solteras 16.7% ( $n = 23$ ) y unión libre 21.7% ( $n = 30$ ).



**Figura 1.** Distribución de la edad de las pacientes de la UMF 01.

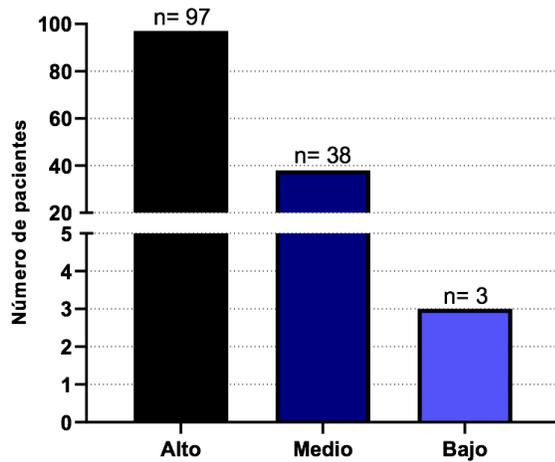
Distribución por edad de las participantes ( $n = 138$ ;  $\bar{x} = 29.3$ ;  $\sigma = 6.5$ ).

En cuanto a la religión, se identificaron 112 (81.2%) católicas, 19 (13.8%) cristianas y 7 (5%) sin profesar ninguna religión.

Para evaluar las actitudes respecto de las vacunas, mediante el cuestionario propuesto por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se encontró que 138 madres considera que las vacunas son importantes para la salud (100%) y 137 confía en las vacunas (99.3%); en promedio un 95.6% conoce que las enfermedades se evitan con las vacunas, 135 indicaron que el principal medio de comunicación por el que han escuchado mensajes de la vacunación es en la unidad médica (97.8%); el 89.9% vacuna a sus hijos en instituciones de salud pública y el 87.7% estuvo satisfecha con la atención otorgada.

Para identificar el grado de conocimiento de las participantes, mediante la aplicación del cuestionario de conocimiento acerca de las vacunas aplicadas a sus hijos menores de 5 años, se observó que 97 tenían conocimiento alto (70.3 %), 38 conocimiento medio (27.5 %) y 3 conocimiento bajo (2.2 %). **Figura 2**

Con el análisis bivariado se relacionó el grado de conocimiento de las madres y las variables sociodemográficas, y se informó una relación estadísticamente significativa con la edad ( $p = 0.00$ ), escolaridad ( $p = 0.00$ ) y ocupación ( $p = 0.03$ ); el resto de las variables no fueron significativamente estadísticas. **Cuadro 1**



**Figura 2.** Grado de conocimiento de las madres de niños menores de 5 años acerca del esquema de vacunación (n = 138).

## DISCUSIÓN

El estudio de La Academia Americana de Pediatría efectuado en 2018, donde evalúa las “Guías Generales de Mejores Prácticas para Inmunización”, informa que los beneficios de las vacunas superan los riesgos, y el 99.3% de las madres coincide con este ensayo.<sup>5</sup>

En un comunicado de la OMS y la UNICEF de 2020 titulado: “Advierten de un descenso en la vacunación durante el COVID-19”, se evidencia que la probabilidad de que un niño de 5 años que recibe todas las vacunas recomendadas a nivel mundial es inferior al 20%; sin embargo, esta información no coincide con nuestros resultados, pues el 100% de la muestra consideró importante la aplicación de vacunas, el 99.3% confía en estas y un 89.9% lleva a cabo la vacunación en instituciones de salud pública.<sup>8</sup>

Un ensayo emprendido en 2016 por Diaz-Cruz (“Cobertura de vacunación y proporción de esquema incompleto en niños menores de siete años en México”) reportó que las madres menores de 20 años tuvieron un grado de conocimiento bajo acerca de las vacunas<sup>15</sup> comparadas con nuestro estudio, que demostró un grado de conocimiento medio en el grupo de 15-24 años.

## CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que el grado de conocimiento de las madres de niños menores de 5 años acerca del esquema de vacunación es alto, y se asocia con su edad, escolaridad y ocupación. La constante capacitación a los derechohabientes en los institutos de salud pública fortalece la confianza y aceptación de las vacunas en la población general.

**Tabla 1.** Nivel de conocimiento de las madres y su relación con las variables sociodemográficas

Variables	Grado de conocimiento								p*
	Alto		Medio		Bajo		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Edad</b>									
15-24 años	14	10.2	20	14.5	0	-	34	24.6	0.00
25-34 años	60	43.5	14	10.2	2	1.5	76	55.1	
Mas de 35 años	23	16.6	4	2.8	1	0.7	28	20.3	
Total							138	100	
<b>Lugar de residencia</b>									
Rural	7	5	3	2.2	1	0.7	11	8.0	0.25
Urbana	90	65.3	35	25.4	2	1.5	127	92	
Total							138	100	
<b>Escolaridad</b>									
Profesional	56	40.5	4	2.8	0	-	60	43.5	0.00
Preparatoria	25	18.1	4	2.8	2	1.5	31	22.5	
Secundaria	16	11.6	28	20.3	0	-	44	31.9	
Primaria	0	-	2	1.5	1	0.7	3	2.1	

Total							138	100	
<b>Ocupación</b>									
Ama de casa	39	28.3	23	16.7	3	2.2	65	47.1	
Comerciante	4	2.8	3	2.2	0	-	7	5.1	
Empleada	24	17.3	10	7.3	0	-	34	24.6	
Estudiante	1	0.7	1	0.7	0	-	2	1.4	0.03
Profesionista	29	21.1	1	0.7	0	-	30	21.7	
Total							138	100	
<b>Estado Civil</b>									
Soltera	11	7.8	12	8.7	0	-	23	16.7	
Casada	62	45	19	13.8	2	1.5	83	60.1	
Divorciada	2	1.5	0	-	0	-	2	1.4	0.15
Unión Libre	22	16	7	5	1	0.7	30	21.7	
Total							138	100	
<b>Religión</b>									
Católica	78	56.5	32	23.1	2	1.5	112	81.2	
Cristiana	14	10.1	4	2.8	1	0.7	19	13.8	0.83
Ninguna	5	3.5	2	1.5	0	-	7	5.1	
Total							138	100	

Análisis bivariado sobre el nivel de conocimiento de las madres y su relación estadística con las variables sociodemográficas. \*Valor de p de X<sup>2</sup>.

## Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

## Financiamiento

Este artículo no recibió apoyo financiero.

## REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud (WHO). Centro de Prensa/Preguntas y Respuestas. 30 de agosto de 2021. Vaccines and immunization. <https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization>
- Organización Mundial de la Salud (WHO). Comunicado de prensa. Actualizado el 30 de agosto de 2021. Vaccines and immunization: ¿what is vaccination? [https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAIaIQobChMIvrCI\\_PPT8QIVFbFICh1ACgXOEAAAYASAAEgIRpvD\\_BwE](https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAIaIQobChMIvrCI_PPT8QIVFbFICh1ACgXOEAAAYASAAEgIRpvD_BwE)
- CDC. Understanding How Vaccines Work. The Immune System—The Body’s Defense Against Infection. Page last viewed: August 17, 2018. P. <https://www.cdc.gov/vaccines>.
- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Vacunas en línea de la AEP. Madrid: AEP; 2021. <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>. ISSN 2386-2696
- Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on immunization Practices (ACIP). [www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf).
- Vaccines (immunizations). National Institutes of Health / U.S. National Library of Medicine. 2021. URL of this page: [//medlineplus.gov/ency/article/002024.htm](https://medlineplus.gov/ency/article/002024.htm).
- Pineda-Solas V. Fiebre y vacunación infantil. *Vacunas 2020*; 21 (2): 105-110. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.05.001>.
- WHO and UNICEF. Warn of a decline in vaccinations during COVID-19. Comunicado de prensa Geneva/New York, 2020. <https://www.who.int/news/item/15-07-2020-who-and-unicef-warn-of-a-decline-in-vaccinations-during-covid-19>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Immunization coverage. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
- OMS/OPS. Inmunización en las Américas. Resumen 2019. Inmunización integral de la familia. Familia, Promoción de la Salud y Curso de vida. Oficina Regional para las Américas. [www.paho.org/inmunizacion/datos](http://www.paho.org/inmunizacion/datos)



11. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Manual de vacunación 2017. México: Consejo Nacional de Vacunación, 2017. <https://www.gob.mx/salud/censia/documentos>
12. Tregnaghi M, Debbag R, Falleiros-Arlant LH, Avila-Agüero ML, et al. Esquemas de vacunación recomendados para la población de 0 a 18 años de edad. *Rev Latin Infect Pediatr* 2019; 32 (4): 133-144 <https://www.medigraphic.com>
13. Hernández-Porras M, Xochihua-Díaz L. Esquema Nacional de Vacunación ideal en niños recién nacidos a seis años de edad en México *Rev Latin Infect Pediatr* 2019; 32 (3): 85-87. <https://www.medigraphic.com/pdfs/lip-2019>
14. Reyes-Cadena A. Esquema de vacunación ideal vs Cartilla Nacional de Vacunación. *Acta Pediatr Mex* 2018; 39 (4): 356-362.
15. Díaz-Ortega JL, Cruz-Hervert LP, Ferreira-Guerrero E, Ferrera-Reyes LD, et al. Cobertura de vacunación y proporción de esquema incompleto en niños menores de siete años en México. *Salud Pública Méx* 2018; 60 (3): 338-346. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342018000300015&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342018000300015&lng=es).
16. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Programa de Vacunación Universal y Semanas Nacionales de Salud. Lineamientos Generales 2023. [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/790120/LineamientosGeneralesP-VU\\_2023.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/790120/LineamientosGeneralesP-VU_2023.pdf)

## Asma grave: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento

### Severe asthma: Pathophysiology, diagnosis, and treatment.

José E. Gereda,<sup>1,2</sup> Erika de Arruda-Chaves,<sup>1,3</sup> José Larco,<sup>1,4</sup> Edgar Matos,<sup>1,5</sup> Fernando M. Runzer-Colmenares<sup>4,6</sup>

<sup>1</sup>Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología (SPAAI).

<sup>2</sup>Clínica Ricardo Palma, Lima, Perú.

<sup>3</sup>PERUCARE, Clínica Anglo Americana, Lima, Perú.

<sup>4</sup>Clínica San Felipe, Lima, Perú.

<sup>5</sup>Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña, Lima, Perú.

<sup>6</sup>CHANGE Research Working Group, Carrera de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

#### Correspondencia

Fernando M. Runzer Colmenares  
frunzer@cientifica.edu.pe

**Recibido:** 01-07-2023

**Aprobado:** 18-10-2023

**Publicado:** 30-06-2024

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i2.1283>

#### Resumen

El asma grave es una enfermedad compleja, que requiere un enfoque y diagnóstico diferencial ordenado e identificación de endotipos para el correcto abordaje y tratamiento. El tratamiento farmacológico cuenta cada vez con más moléculas a disposición del personal médico para el control efectivo de los síntomas. Esta revisión muestra una síntesis de la bibliografía actual acerca del diagnóstico, fisiopatología y tratamiento del asma grave, mediante la lectura crítica previa de la evidencia científica en buscadores como *Medline*, *Scopus* y *Embase*.

**Palabras clave:** Asma bronquial; Alergia e inmunología; Fármacos biológicos.

#### Abstract

Severe asthma is an entity with a complex diagnosis, requiring an adequate differential diagnosis and identification of endotypes for a correct approach and therapeutic process. In the present review, we show a synthesis of the current literature on the diagnosis, pathophysiology, and management of severe asthma, having critically analyzed the evidence in search engines such as *Medline*, *Scopus*, and *Embase*.

**Keywords:** Bronchial asthma; Allergy and immunology; Biological products.

## ANTECEDENTES

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias bajas, cuya patogénesis involucra varios tipos de células y mediadores inflamatorios. Se clasifica en asma grave y asma severa (o crónica; del término en inglés: *severe asthma*), cuando se haya requerido para obtener control en el año previo dosis altas de corticosteroides inhalados, además de un segundo medicamento de control, o corticoides sistémicos, o que se mantenga “no controlada”, aún con la prescripción del tratamiento antes citado, lo que corresponde al paso 4 o 5 de la guía GINA.<sup>1,2</sup> **Cuadro 1**

Se considera que el asma grave no corresponde a un mecanismo funcional específico o endotipo, sino al grado de mayor severidad o gravedad de diferentes endotipos de la enfermedad. En la práctica clínica, antes de establecer el diagnóstico de asma grave en un paciente, debe asegurarse que se haya considerado y descartado el diagnóstico incorrecto, y cumplir con el tratamiento indicado, incluso haber considerado el efecto de factores desencadenantes o agravantes (exposición a alérgenos o irritantes, tabaquismo u otros), y que se hayan identificado y tratado comorbilidades (rinitis, reflujo gastroesofágico, otros) u otras causas.<sup>1,3</sup>

Por tanto, un paciente con asma grave es en quien se confirma la enfermedad por un método objetivo, con aceptable apego al tratamiento, y que a pesar de la eliminación o disminución de los factores asociados para controlar la alteración permanece enfermo, debido a la gravedad intrínseca o requiere la medicación especificada anteriormente.<sup>3,4</sup>

El asma grave es una enfermedad de diagnóstico complejo, por lo que los autores proponen la presente revisión temática con la finalidad de exponer la evidencia científica actualizada del tema.

## MÉTODOLOGÍA

Artículo de revisión narrativa, cuya búsqueda de la información se efectuó entre enero y mayo de 2023, mediante los buscadores: *Medline, Scopus y Embase*. Los términos de búsqueda utilizados se introdujeron en inglés y español, combinando las siguientes palabras clave: *Asthma; physiopathology [Subheading]; Therapeutics; Bronchial Asthma; Asthma, Bronchial; Anti-Asthmatic Agents*. Se incluyeron estudios de todos tipos, excepto cartas al editor, revisiones literarias y reportes o series de casos. Se consideró revisar la bibliografía a partir del año 2000.

## Conceptos de inflamación tipo 2

El modelo de respuesta inmune tipo 1 y tipo 2 se refiere a distintas reacciones inmunitarias que reguladas por subpoblaciones de células T CD4+, conocidas como T helper 1 (T1) y T2, respectivamente. Las células T1 secretan interleucina-2 (IL-2), interferón- $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) y linfoquinas  $\alpha$ , estimulando la inmunidad tipo 1, que se caracteriza por una prominente actividad fagocítica. Por su parte, las células T2 secretan principalmente las citoquinas prototípicas IL-4, IL-5 e IL-13, y estimulan la inmunidad tipo 2, caracterizada por elevada concentración de anticuerpos y eosinofilia. La respuesta inmune tipo 2 de la vía aérea está mediada, principalmente, por eosinófilos, mastocitos, basófilos,

### Cuadro 1. Definición de asma grave según ERS/ATS y asma no controlada

Asma que requiere tratamiento sugerido en los pasos 4-5 de la guía GINA (dosis altas CI + LABA o antileucotrienos/teofilina) en el año previo o CS por  $\geq 50\%$  del año previo para evitar estar "no controlada" o que pese al tratamiento indicado anteriormente se mantiene "no controlada".

#### Asma no controlada (uno o más de los siguientes criterios)

- Deficiente control de los síntomas: ACQ consistentemente  $\geq 1.5$ , ACT  $< 20$  "no bien controlado" según GINA/NAEPP)
- Exacerbaciones graves/severas frecuentes: más de dos ciclos de corticosteroides sistémicos (más de 3 días c/u) en el año previo
- Exacerbaciones graves/severas: una o más hospitalizaciones, admisión a cuidados intensivos o ventilación mecánica en el año previo.
- Limitación del flujo aéreo: después de aplicar el broncodilatador se mantiene el FEV<sub>1</sub>  $< 80\%$  del esperado (en presencia de un FEV<sub>1</sub>/FVC menor al límite inferior).
- Pérdida de control del asma al reducir la dosis alta CSI o CS sistémicos (o biológicos) necesaria para mantenerla controlada.

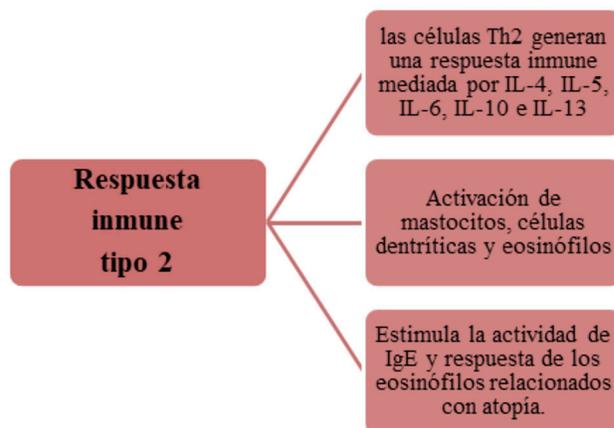
**Asma grave según ERS/ATS (Chung K F, ERS 2014-Revisión 2018-2022).** ERS: European Respiratory Society; ATS: American Thoracic Society; GINA: Global Initiative for Asthma; NAEPP: National Asthma Education and Prevention Program; ACQ: Asthma Control Questionnaire; ACT: Asthma Control Test.

células T2, grupo 2 de células linfoides innatas y células B productoras de IgE.<sup>5</sup>

Se han logrado avances en el conocimiento de las vías inflamatorias y de inmunidad, incluyendo: los roles de las células T2 frente a las células linfoides innatas del grupo 2 como fuentes de citoquinas tipo 2 (IL-4, IL-5 e IL-13), la hipersensibilidad desencadenada por IgE a aeroalergenos, la activación de las células epiteliales de las vías respiratorias, la quimiotaxis de mastocitos, eosinófilos y basófilos y la remodelación del epitelio y subepitelio.<sup>6,7</sup>

La respuesta inflamatoria tipo 2 en la vía aérea suele iniciar en la infancia, cuando los estímulos ambientales (infecciones virales en el conducto respiratorio) o exposición a oxidantes (humo del cigarro u otros contaminantes del aire) pueden activar las células epiteliales para producir IL-25 o IL-33. Esto inicia la cascada inflamatoria que resulta en asma en etapas tempranas de la vida, cuando aparecen factores como: atopía, factores de riesgo genéticos específicos en los reguladores de la inflamación tipo 2 u otras vulnerabilidades. Cabe resaltar que la atopía es la tendencia a producir anticuerpos IgE específicos frente a alérgenos, y se expresa clínicamente como dermatitis-eczema, asma y rinoconjuntivitis; es una reacción alérgica causada por la unión de anticuerpos de clase IgE y de alérgenos en la superficie de los mastocitos o basófilos. Su producción puede originarse por alteraciones en la regulación de la IgE, unión o activación de los mastocitos. La atopía se desencadena por factores ambientales, pero el componente genético también es decisivo.<sup>8,9</sup> **Figura 1**

Los glucocorticoides se consideraron, durante mucho tiempo, el principal medicamento controlador del asma al suprimir la inflamación tipo 2. Sin embargo, se han demostrado múltiples efectos secundarios, locales y sistémicos (cataratas, osteoporosis, síndrome de Cushing, obesidad centrípeta y supresión suprarrenal), particularmente cuando se indican en dosis altas, durante períodos prolongados. El advenimiento de inhibidores más específicos de la inflamación tipo 2 (los llamados “biológicos”) en los últimos 10-15 años ha incrementado la esperanza de proporcionar beneficios similares en pacientes con asma grave, sin los efectos adversos que generan los corticoesteroides.<sup>9-11</sup>



**Figura 1.** Respuesta inflamatoria tipo 2 en la vía aérea.

## Fisiopatología del asma

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación, broncoconstricción e hiperreactividad bronquial. En la fisiología respiratoria normal, la distensibilidad pulmonar es la disposición del pulmón a expandirse, mientras que la elasticidad es la capacidad del pulmón para volver a su estado de reposo.<sup>12</sup>

En pacientes con asma, el mecanismo fisiopatológico produce disminución del calibre de las vías respiratorias. Existe diversos mecanismos que generan hiperreactividad, caracterizada por una respuesta broncoconstrictora reversible.<sup>13-16</sup>

La inflamación de las vías respiratorias es principalmente desencadenada por respuestas inmunes alteradas, que afectan el sistema inmune innato y el adaptativo. Los linfocitos B y T representan la base de la inmunidad adaptativa. Los linfocitos T2-alérgeno específicos desempeñan un papel fundamental cuando producen una serie de interleucinas (IL-4, IL-5, IL-13) y el Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF por sus siglas en inglés), que orquestan la comunicación con otras células, donde se resalta la participación de los eosinófilos. La IL-4 participa en la diferenciación de linfocitos Th2, síntesis de IgE y secreción incrementada de moco. La IL-13 se relaciona con la síntesis de IgE, mientras que la IL-5 es fundamental en la diferenciación y supervivencia de eosinófilos, además de su función quimiotáctica.<sup>15,17</sup>

La remodelación de la vía aérea es un proceso que ocurre en pacientes con asma grave y se caracteriza por cambios en la estructura de la pared de la vía aérea: pérdida de células epiteliales, hiperplasia de células caliciformes, hiperplasia e hipertrofia del músculo liso de las vías respiratorias, engrosamiento de la membrana basal, mayor depósito de colágeno y aumento de la densidad vascular. Así, la remodelación de la vía aérea comienza en estadios precoces del asma y se ha establecido una correlación entre el espesor de la pared de la vía aérea y la gravedad de la enfermedad. El engrosamiento de la pared de la vía aérea, además de los efectos producidos por el aumento de la vasculatura, favorece el estrechamiento de la vía aérea, lo que representa la principal complicación a largo plazo del asma. Por ello, la inflamación crónica en pacientes con asma es un contribuyente importante de la remodelación de las vías aéreas e irreversibilidad de su obstrucción.<sup>18,19</sup>

Los eosinófilos se encuentran elevados y activados en la vía aérea, y son responsables de la liberación de mediadores (óxido nítrico, proteína catiónica eosinofílica, neurotoxina, proteína básica mayor, entre otros) que amplifican la respuesta inflamatoria. Sin embargo, no todos los pacientes con asma grave padecen inflamación T2; por tanto, a ese grupo se le designa T2 bajo.<sup>1,2,18,19</sup>

## Fenotipos de asma grave

El asma grave se clasifica en dos endotipos que dependen de la concentración de eosinófilos en sangre:

1) asma T2 y 2) asma no T2. Se propone el término T2 en lugar de Th2, pues la IL-5 e IL-13 no son producidas exclusivamente por linfocitos T CD4+. A las características clínicas del asma asociadas con algún endotipo se define como fenotipos. Determinar el fenotipo de asma grave no controlada constituye parte del proceso diagnóstico, tratamiento y pronóstico.<sup>19-21</sup> **Cuadro 2**

## Fenotipos

El asma T2 puede ser alérgica o eosinofílica, y los biomarcadores que la definen incluyen: IgE sérica ( $\geq 30$  UI), sensibilización a alérgenos, eosinófilos en sangre  $\geq 300$  cél/uL y eosinófilos en esputo  $\geq 3\%$ .<sup>2</sup>

El asma T2 alérgica corresponde a un 40-50% de los casos de asma grave. Para la diferenciación diagnóstica entre asma T2 alérgica y eosinofílica se requiere demostrar la sensibilización al alérgeno y que los síntomas se desencadenen por la exposición a los mismos.<sup>2,21</sup>

El asma T2 eosinofílica supone un 25% de los casos de asma grave. Se caracteriza por aumento de eosinófilos en sangre ( $\geq 300$  cél/uL) y/o de eosinófilos en esputo ( $\geq 3\%$ ), sin requerir sensibilización a aeroalérgenos.<sup>2,21</sup>

El asma no T2 se distingue por la ausencia de eosinofilia en sangre y en esputo, concentraciones bajas de FeNO, y deficiente respuesta a corticosteroides. Antes de establecer el diagnóstico de asma con fenotipo no T2 se recomienda repetir la cuantificación de eosinó-

**Cuadro 2. Fenotipos de asma grave**

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamientos
Asma alérgica (T2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síntomas alérgicos</li> <li>Sensibilización a alérgenos</li> <li>Prick test y/o IgE específica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgE específica</li> <li>Citocinas Th2</li> <li>Periostina</li> <li>Eosinófilos en esputo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glucocorticoides</li> <li>Anti-IgE (Omalizumab)</li> <li>Anti-IL-5/IL-5R<math>\alpha</math> (mepolizumab, reslizumab, benralizumab)</li> <li>Anti-IL-4/IL-13 (Dupilumab)</li> </ul>
Asma eosinofílica (T2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rinosinusitis crónica-poliposis nasal</li> <li>EREA</li> <li>Corticodependiente o insensible a los glucocorticoides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eosinófilos en sangre y esputo</li> <li>IL-5</li> <li>Cisteinil-leucotrienos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anti-IL-5/IL-5R<math>\alpha</math> (mepolizumab, reslizumab, benralizumab)</li> <li>Anti-IL-4/IL-13 (Dupilumab)</li> </ul>
Asma No T2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor FEV<sub>1</sub></li> <li>Mayor atrapamiento de aire</li> <li>Antecedente de tabaquismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutrófilos o paucigranulocitica en esputo</li> <li>Activación de Th17</li> <li>IL-8</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Azitromicina</li> </ul>

Adaptado de GEMA 5.2 (2022). IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primero segundo.

filos en sangre y FeNO incluso en tres oportunidades, de 1 a 2 semanas después de haber suspendido los corticosteroides sistémicos, o con la menor dosis tolerable.<sup>2,21</sup>

### **Otras clasificaciones: asma por embarazo y asociada con obesidad**

#### *Asma grave durante el embarazo*

El asma grave en embarazadas muestra características y riesgos específicos para la madre y el feto. Durante el embarazo, los síntomas del asma pueden empeorar, disminuir o mantenerse sin cambios. Las mujeres embarazadas con asma grave tienen mayor riesgo de exacerbaciones, y pueden requerir tratamiento médico y hospitalización. Las complicaciones asociadas con asma no controlada en mujeres embarazadas incluyen: crecimiento anormalmente lento del feto (retraso del crecimiento intrauterino), nacimiento prematuro, preeclampsia y requerimiento de cesárea. Además, el asma mal controlada durante el embarazo puede afectar la oxigenación en la madre y el feto, lo que puede provocar consecuencias negativas en el desarrollo del neonato. El tratamiento del asma en mujeres embarazadas sigue, en general, los mismos escalones terapéuticos que en las pacientes no gestantes. Es importante el buen control del asma durante el embarazo para evitar la mala oxigenación y reducir el riesgo de complicaciones. Los medicamentos prescritos en pacientes con asma (corticosteroides inhalados y broncodilatadores) suelen ser seguros durante el embarazo. Sin embargo, es primordial que las mujeres embarazadas con asma tengan estrecha relación con los profesionales de la salud para controlar la enfermedad y recibir la atención médica adecuada.<sup>2,19</sup>

#### *Asma grave asociada con obesidad*

El asma grave asociada con obesidad supone características específicas, puede agravar los síntomas y generar un deficiente control de la enfermedad. Algunas características de pacientes obesos con asma grave incluyen: mayor riesgo de síntomas respiratorios graves y pobre control de la enfermedad; este tipo de asma limita la actividad física, y puede conducir a un mayor grado de obesidad, inflamación sistémica producida por la comorbilidad, que podría alterar el riesgo de asma y su gravedad. El tratamiento del asma en

personas obesas debe incluir un programa de control de peso, pues este protocolo disminuye los síntomas y mejora la función pulmonar. Es importante que los pacientes obesos con asma se mantengan en estrecha colaboración con sus profesionales de la salud para controlar la enfermedad y recibir la atención médica adecuada.<sup>1,19</sup>

### **Evaluación diagnóstica, exploración funcional y estudios de imágenes**

La evaluación diagnóstica de pacientes con asma grave debe incluir: historia clínica detallada, exploración funcional y medición de biomarcadores (FeNO, eosinófilos en sangre y esputo y pruebas cutáneas de alergia).<sup>22-24</sup>

#### *Historia clínica*

Dentro de la evaluación inicial debe considerarse la coexistencia o reporte de síntomas respiratorios: disnea, sibilancias, dolor opresivo torácico y tos, con la particularidad de ser reversibles con o sin tratamiento.<sup>25,26</sup> Además, es importante valorar el grado de severidad, agravamiento nocturno, comorbilidades y algunos contextos especiales (embarazo, ancianos, fumadores, ocupacional, desencadenantes alérgicos y otros).<sup>27</sup>

#### *Pruebas de función pulmonar*

La limitación del flujo aéreo deberá documentarse a través de la espirometría, que supone la primera línea diagnóstica por GINA, ATS/ERS y otras guías. Los parámetros más importantes en la interpretación de la espirometría son la FEV<sub>1</sub>, FVC, y la relación FEV<sub>1</sub>/FVC. El FVC bajo se considera un valor menor al límite inferior normal para adultos, o inferior al 80% del valor previsto para niños y adolescentes. Con valores normales del FVC y disminución de la relación FEV<sub>1</sub>/FVC puede obtenerse el patrón obstructivo característico del asma. En pacientes con asma, GEMA utiliza el valor de corte para el FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7 para adultos.<sup>1,2,28</sup> Se evalúa la severidad de la obstrucción del flujo aéreo, basada en el porcentaje de disminución del FEV<sub>1</sub> respecto del valor esperado según la edad y talla; los resultados pueden ser > 70% (obstrucción leve), 60-69% (obstrucción moderada), 50-59% (obstrucción moderadamente grave), 35-49% (obstrucción grave) y < 35% (obstrucción muy grave).<sup>2</sup>

Para evaluar la reversibilidad, las guías ATS/ERS consideran una respuesta positiva al broncodilatador cuando existe aumento del FEV<sub>1</sub> o FVC >12% y 200 mL en adultos, o > 12% en niños y adolescentes.<sup>2</sup>

En algunos pacientes estos parámetros pueden ser normales, pese a tener una historia clínica y examen físico compatible con asma. En estos pacientes se recomienda efectuar una prueba de provocación bronquial con metacolina, que evalúa la hiperreactividad inespecífica y posee una buena sensibilidad y alto valor predictivo negativo. Otras pruebas para evaluar hiperreactividad bronquial utilizan histamina, adenosina monofosfato, manitol o solución salina hipertónica. En niños puede practicarse la prueba de provocación con ejercicio.<sup>2,27,28</sup>

### Estudios de imagen

Las radiografías no están indicadas de manera rutinaria para establecer el diagnóstico de asma grave. Este tipo de estudio se solicita con la finalidad de descartar complicaciones o establecer el diagnóstico diferencial.<sup>25</sup>

### Determinación de biomarcadores

Un biomarcador ideal debe tener la capacidad de identificar la enfermedad, el endotipo y fenotipo específico, ser útil para el seguimiento, de fácil obtención y determinar el pronóstico, y suponen indicadores medibles y dinámicos. En la actualidad no existe un biomarcador específico para los diferentes fenotipos de asma, incluidas las formas severas. Sin embargo, dentro de los relacionados con inflamación T2 se encuentran: IgE sérica, eosinófilos en esputo y sangre, y FeNO.<sup>2,29</sup>

Las concentraciones séricas de IgE ayudan a identificar a los pacientes con fenotipo de asma alérgica e ideales para recibir terapia anti-IgE. Respecto a los eosinófilos sanguíneos, el valor  $\geq 300$  cél/uL, predice la respuesta a los biológicos dirigidos a IgE, IL-4R e IL-5. Los eosinófilos en esputo  $\geq 3\%$  pronostican la respuesta a la corticoterapia y anti IL-5, y se asocian con riesgo elevado de exacerbaciones. El FeNO se considera un marcador indirecto de inflamación de la vía aérea y se correlaciona con eosinofilia pulmonar independiente de IL-5; predice exacerbaciones, deficiente control del asma, respuesta a la corticoterapia y biológicos dirigidos a IgE e IL-13. Cabe resaltar que

las diferentes guías de tratamiento del asma proponen diferentes puntos de corte para FeNO, según la edad e indicación de corticosteroides.<sup>2,30,31</sup>

### Estudios de sensibilización

Se realizan para determinar la sensibilización alérgica propia del fenotipo de asma alérgico, e incluyen las pruebas cutáneas (*prick test*) o medición serológica de IgE específica a aeroalergenos. Los más relevantes son los ácaros (*pteronnysinus* y *farinae*), hongos (moho), pólenes y epitelios de animales.<sup>2</sup>

La fisiopatología del asma no T2 no se encuentra bien definida, por lo que se requieren estudios adicionales para determinar los biomarcadores adecuados para este fenotipo. En la actualidad se reconoce característica de este fenotipo la ausencia de sensibilización a aeroalergenos y concentraciones bajas de IgE, además de la ausencia de eosinófilos en sangre y esputo.<sup>31,32</sup>

### Exacerbaciones, desencadenantes y comorbilidades

La exacerbación es el deterioro agudo o subagudo de los síntomas, función pulmonar y aumento de la inflamación en la vía aérea con respecto al estado basal del paciente. Se considera grave cuando no se alivia con las medidas adoptadas en la sala de urgencias y requiere la admisión hospitalaria, incluso puede comprometer la vida.<sup>33</sup> **Cuadro 3**

Los desencadenantes de las exacerbaciones pueden ser estímulos específicos o no específicos, que causen un incremento de los síntomas de asma con limitación de flujo aéreo.<sup>33</sup> Las infecciones son los desencadenantes más frecuentes de las exacerbaciones asmáticas, y de estos los virus representan cerca del 80% en niños y adultos (rinovirus, virus sincitial respiratorio, *echovirus*, entre otros).<sup>34</sup> Los factores ambientales tiene participación importante en las exacerbaciones o pérdida de control del asma. Respecto a los alérgenos, los ácaros, pólenes y epitelios de animales domésticos son los principales desencadenantes en pacientes sensibilizados con asma alérgica, cuando son expuestos a altas concentraciones de estos.<sup>35</sup> Los factores climáticos (humedad, tormentas eléctricas, temperatura) y los contaminantes pueden afectar la interacción entre los componentes químicos y biológicos del

**Cuadro 3. Evaluación de la gravedad de las crisis de asma**

Características	Crisis leve	Crisis moderada	Crisis grave	Crisis vital
Disnea	Leve	Moderada	Intensa	Respiración agónica, parada respiratoria
Habla	Párrafos	Frases	Palabras	Ausente
Frecuencia respiratoria	↑	> 20	> 25	Bradipnea, apnea
Frecuencia cardíaca	< 100	< 100	> 120	Bradicardia, paro cardíaco
Presión arterial	N	N	N	Hipotensión
Uso de musculatura accesoria	Ausente	Presente	Muy evidente	Movimiento paradójico toracoabdominal, o ausente
Sibilancias	Presentes	Presentes	Presentes	Silencio auscultatorio
Nivel de conciencia	N	N	N	↓ o coma
FEV <sub>1</sub> o PEF (valores de referencia)	> 70%	> 70%	< 50%	No procede
SatO <sub>2</sub>	> 95%	> 95%	< 90%	< 90%
PaO <sub>2</sub>	N	< 80 (hipoxemia)	< 60 (insuficiencia respiratoria parcial)	< 60
PaCO <sub>2</sub>	N	< 40	< 40	>45 (insuficiencia respiratoria hipercápnica)

**Adaptado de GEMA 5.2 (2022).** FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SatO<sub>2</sub>: saturación de oxihemoglobina; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de anhídrido carbónico; N: normal.

medio ambiente, generando mayor liberación de aerosoles que contienen alérgenos (esporas, polen) en el medio ambiente.<sup>35-37</sup> La exposición al humo del cigarrillo, si es de forma pasiva, puede desencadenar una exacerbación de forma aguda, pero si es activa, puede provocar el aumento de neutrófilos en esputo, debido a la inflamación y disminución de la respuesta por los corticosteroides orales e inhalados.<sup>35-37</sup>

Existen comorbilidades que deben considerarse en el paciente con asma. El estado nutricional tiene múltiples implicaciones en las exacerbaciones, principalmente la obesidad, con una prevalencia del 11.1% a nivel global, y se asocia con incremento de la gravedad y frecuencia de las exacerbaciones, incluso con requerimiento de ventilación mecánica. Esto se debe a la relación entre las vías inflamatorias de ambas patologías; cabe resaltar que corresponde a un endotipo de asma (asma y obesidad). Por su parte, los pacientes con asma no obesos, que consumen una dieta alta en ácidos grasos saturados, tienen alta concentración de neutrófilos en esputo y respuesta alterada a los beta-agonistas inhalados.<sup>38</sup>

Otra comorbilidad a considerar es el asma por reflujo gastroesofágico. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tiene una prevalencia de 35-82% en

pacientes asmáticos, sobre todo con asma grave. El factor clave en la ERGE es la exposición directa al contenido gástrico, lo que genera daño del epitelio respiratorio y respuesta de broncoconstricción, debido a la estimulación vagal.<sup>38-40</sup>

Las comorbilidades, los factores ambientales alérgenos y los factores inespecíficos funcionan como desencadenantes de las exacerbaciones y son responsables del deterioro clínico del paciente con asma grave; por tanto, deben atenderse de manera simultánea. **Cuadro 4**

### Asma grave en niños

El asma es la enfermedad respiratoria crónica de mayor prevalencia en la población pediátrica, con afectación variable a nivel mundial. En Estados Unidos representa el 9% en niños, en Asia y parte de Europa el 5% y, según algunos datos, puede alcanzar incluso el 25% en Latinoamérica. El asma grave representa solo el 5-10% de esta población, pese a ello, este grupo genera un efecto económico muy grande, principalmente en la medicación, atención en urgencias y consultas.<sup>41-43</sup>

La mayoría de los pacientes pediátricos con asma grave son atópicos o tienen algún grado de inflamación eosinofílica con sensibilización a alérgenos; por tanto,

**Cuadro 4. Comorbilidades y agravantes más comunes en pacientes con asma: pruebas diagnósticas y tratamiento**

Comorbilidad	Pruebas diagnósticas	Tratamiento
Enfermedad nasosinusal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rinoscopia-endoscopia nasal</li> <li>• Estudio de imagen de senos (TC/RM)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucocorticoides intranasales</li> <li>• Lavados nasales</li> <li>• Antileucotrienos</li> <li>• Cirugía endonasal</li> </ul>
Reflujo gastroesofágico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pH-metría esofágica</li> <li>• Ensayo terapéutico con IBP</li> <li>• Endoscopia digestiva alta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consejería higiénico-dietética</li> <li>• IBP</li> <li>• Cirugía</li> </ul>
Obesidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IMC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de peso</li> <li>• Cirugía bariátrica</li> </ul>
Síndrome de apnea del sueño (SAHS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polisomnografía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CPAP</li> <li>• Reducción de peso, si procede</li> </ul>
Psicopatología (ansiedad, depresión)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación por psicólogo/psiquiatra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psicoterapia/tratamiento específico</li> </ul>
Fibromialgia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración reumatológica</li> </ul>	
Disnea funcional	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuestionarios específicos (Cuestionario de Nijmegen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psicoterapia</li> <li>• Reeducción respiratoria</li> </ul>
Obstrucción laríngea inducida (OLI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laringoscopia durante la crisis o provocación con metacolina-ejercicio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rehabilitación logofoniatría</li> <li>• Tratamiento de comorbilidades</li> </ul>
Fármacos: AINEs, $\beta$ -bloqueadores no selectivos, IECAs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia clínica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sustitución</li> </ul>
Tabacos y otros tóxicos inhalados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrogatorio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deshabitación</li> </ul>

Adaptado de GEMA 5.2 (2022). AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IMC: índice de masa corporal.

es importante la identificación de estos factores, mediante pruebas cutáneas específicas. Un estudio multicéntrico español reportó que los niños con asma grave tuvieron edad promedio de 13.3 años, rinitis alérgica, dermatitis atópica, IgE elevada, alta exposición al humo del tabaco y eosinofilia en sangre. La evidencia demuestra una relación directa entre las concentraciones elevadas de IgE sérica, significativamente más alta en niños con asma grave, además de cifras elevadas de eosinófilos y citoquinas Th2 en esputo de niños con asma alérgica comparada con niños no atópicos y controles sanos.<sup>44,45</sup>

Los niños con asma tienen riesgo mayor de sobrepeso y obesidad, debido a la disminución de la actividad física, en parte por el temor a exacerbar los síntomas y debido al uso frecuente de corticosteroides orales. La obesidad en niños con asma se asocia con estancia hospitalaria prolongada, mayor riesgo de ventilación mecánica y aumento de la frecuencia de exacerbaciones. Por este motivo, la intervención en niños con sobrepeso y obesidad es necesaria, y se recomienda la atención multidisciplinaria con personal de Nutrición, Psicología, Terapia física-respiratoria, entre otros.<sup>46-48</sup>

Existe diferencia notable en la distribución del asma respecto al género, pues se ha observado mayor prevalencia en varones menores de 13 años, y en adultos de sexo femenino. Varios estudios demuestran que del 20 al 40% de las mujeres con asma tienen aumento de los síntomas durante el período premenstrual, incluso se incrementa la probabilidad de hospitalización y prescripción corticoesteroides orales.<sup>49-51</sup>

Un factor adicional que debe evaluarse en el paciente pediátrico es la repercusión en la calidad de vida, pues el asma impone una enorme carga de morbilidad en los niños y sus cuidadores. En este sentido, el tratamiento en niños con asma grave debe implicar a los familiares, educándolos en los diferentes aspectos del tratamiento integral, mecanismos de control ambiental y uso adecuado de glucocorticoides inhalados y biológicos.<sup>52-57</sup>

Diversos estudios señalan que la disminución a la exposición de alérgenos ambientales reduce la cantidad (días) de síntomas y exacerbaciones. Desde el punto de vista terapéutico, GINA indica que en los niños con asma grave, el uso de corticoides inhalados diarios asociados con agonistas beta de acción prolongada

y el uso de biológicos debe indicarse según la aprobación de la FDA.<sup>1</sup> Dentro del tratamiento del paciente con asma alérgica, la inmunoterapia específica es efectiva, y en sujetos con asma grave debe indicarse cuando la enfermedad está controlada y se establece con criterio del especialista o alergólogo.<sup>58</sup>

## Nuevos tratamientos

En la actualidad, debido a la complejidad del asma grave y la cantidad de fármacos requeridos para el control de la enfermedad, el tratamiento supone un verdadero reto para el médico especialista. Las guías actuales brindan orientación completa, estructurada y escalonada del tratamiento de pacientes con asma para los distintos grados de severidad, donde en el escalón 5 (GINA) o 6 (GEMA) sugieren la evaluación fenotípica para seleccionar el biológico adecuado, en busca del tratamiento individualizado adecuado.<sup>1,2</sup>

Los biológicos aprobados con evidencia científica de eficacia y seguridad se enlistan en **Cuadro 5**.

### Anti-IgE (Omalizumab)

Omalizumab fue el primer anticuerpo monoclonal desarrollado para el asma. Actúa bloqueando la IgE libre, previniendo la interacción con sus receptores de alta y baja afinidad (FcεRI and FcεRII). Los efectos asociados incluyen: reducción de la dosis de corticosteroides sistémicos, necesaria para el control de los síntomas; mejoría en la calidad de vida y disminución de la frecuencia de exacerbaciones. El estudio multicéntrico ICATA demostró estos beneficios, principalmente en niños y adolescentes de 6-20 años con asma alérgica grave, con reducción del 18.5% la tasa de exacerbaciones anuales. La dosis (75 a 600mg) y frecuencia (2-4 semanas) depende de las concentraciones de IgE total y peso del paciente, con mejor apego a la administración por vía subcutánea.<sup>58</sup>

### Anti IL-5

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a IL-5Rα. Reslizumab y Mepolizumab son anticuerpos monoclonales dirigidos a IL-5 circulante.

Benralizumab demuestra una eficacia, seguridad y tolerabilidad aceptables. Los estudios CALIMA y SIROC-

CO mostraron una reducción del 28 y 51%, respectivamente, en la tasa de exacerbaciones anuales, además de disminución en las admisiones hospitalarias y adecuado control de síntomas.<sup>59</sup> Posteriormente, el estudio MELTEMI, con prolongación del tratamiento a 5 años en pacientes con asma grave eosinofílica no controlada, reafirmó que Benralizumab es un tratamiento seguro y con adecuada tolerancia, sin incremento de efectos adversos.<sup>60</sup> Por su parte, el estudio ZEPHYR 1 informó una reducción en las exacerbaciones, menor uso de glucocorticoides orales y disminución de gastos médicos; y el XALOC reportó que los pacientes que recibieron por primera vez Benralizumab tuvieron mayor reducción de las exacerbaciones que quienes ya recibían tratamiento.<sup>61,62</sup>

El estudio ZONDA, evidenció una reducción del 75% de la dosis de glucocorticoides orales.<sup>63-65</sup> Y el estudio ANANKE informó que Benralizumab disminuyó en un 56% la dosis de estos fármacos.<sup>66</sup>

Benralizumab está indicado en pacientes con asma eosinofílica, mayores de 18 años, con concentraciones  $\geq 300$  o  $\geq 150$  de eosinófilos/UL, que reciben glucocorticoides por vía oral como tratamiento de mantenimiento. La dosis inicial es de 30 mg por vía subcutánea, cada cuatro semanas por tres meses, y posteriormente cada ocho semanas. En Perú, este protocolo se encuentra aprobado en pacientes a partir de los 18 años.<sup>67,68</sup>

Mepolizumab, en el ensayo clínico DREAM, disminuyó la concentración de eosinófilos tanto en esputo y sangre, además de reducir del 45 al 60% la tasa de exacerbaciones.<sup>8,9</sup> En los ensayos clínicos MENSA y SIRIUS se comprobó este resultado, incluso demostró un mejor control de los síntomas, reducción de uso de glucocorticoides orales, mejor calidad de vida y mejoría del FEV<sub>1</sub>. La dosis recomendada es 40 mg (> 6 años) o 100 mg (> 12 años), cada 4 semanas por vía subcutánea. Se indicarse en pacientes con concentraciones  $\geq 150$  eosinófilos/UL al inicio del tratamiento, o con antecedente de cifras  $\geq 300$  eosinófilos/UL en sangre. Los mejores resultados se observaron en pacientes con concentraciones  $\geq 500$  eosinófilos/UL.<sup>62,67,68</sup>

Reslizumab, en el ensayo BREATH, se asoció con mejoría del FEV<sub>1</sub>, mejor control del asma y reducción de la tasa de exacerbaciones. Un estudio efectuado en

**Cuadro 5. Fármacos biológicos aprobados en el tratamiento del asma grave no controlada**

<b>Biológico (AGNC)</b>	<b>Aprobación: IPT España</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Evidencias</b>	<b>Efectos adversos (frecuentes)</b>	<b>Dosis</b>
Omalizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayores de 6 años con asma alérgica grave y sensibilización a alérgenos perennes con IgE entre 30-1500 UI/mL y con FEV<sub>1</sub>: &lt; 80%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se une a la IgE circulante impidiendo la unión con el receptor de alta y baja afinidad (FcεR1) para la IgE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de las exacerbaciones del 34%, pero sin reducción de los síntomas, calidad de vida relacionada con la salud y función pulmonar en ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>Eficacia en poliposis nasal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reacción en el sitio de inyección</li> <li>Cefalea</li> <li>Dolor en el abdomen superior</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>75-600 mg por vía subcutánea cada 2-4 semanas según el peso y concentración de IgE</li> <li>Posible en domicilio</li> </ul>
Mepolizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayores de 6 años con asma eosinofílica resistente, con eosinófilos ≥ 500 o &lt; 500, con exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bloquea la IL-5 impidiendo su unión al receptor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de las exacerbaciones graves del 53% y mejoría de calidad de vida, control de los síntomas y función pulmonar en ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>Disminución de la dosis de glucocorticoides de mantenimiento por vía oral</li> <li>Eficacia en poliposis nasal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reacción en el sitio de inyección</li> <li>Reacciones de hipersensibilidad</li> <li>Cefalea</li> <li>Dolor en el abdomen superior</li> <li>Faringitis</li> <li>Eczema</li> <li>Dolor de espalda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes de 6-11 años: 40 mg cada 4 semanas</li> <li>Pacientes mayores de 12 años: 100 mg cada 4 semanas</li> <li>Posible en domicilio</li> </ul>
Reslizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayores de 18 años con asma grave eosinofílica, en tratamiento con glucocorticoides intranasales en dosis altas, además de otro fármaco controlador con eosinófilos ≥ 500 o entre 400-500 y 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se une al mismo dominio que el receptor de la IL-5 impidiendo la unión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de las exacerbaciones en pacientes con ≥ 400 de eosinófilos y ≥ 1 exacerbación en el año anterior del 54%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ de CPK en sangre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas</li> <li>En hospital de día</li> </ul>
Benralizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayores de 18 años con asma grave eosinofílica, en tratamiento con glucocorticoides intranasales a dosis altas y LABA con eosinófilos ≥ 500 o &lt; 500, con 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se une con Fα del receptor de IL-5 inhibiendo su activación</li> <li>Induce la eliminación directa (citotoxicidad mediada por Ac) de los eosinófilos y basófilos a través de las células NK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de las exacerbaciones en pacientes con ≥ 300 eosinófilos y ≥ 3 exacerbaciones en el año anterior del 57%</li> <li>Mejoría de la función pulmonar</li> <li>Disminución de las dosis de glucocorticoides por vía oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reacción en el sitio de inyección</li> <li>Cefalea</li> <li>Faringitis</li> <li>Reacciones de hipersensibilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30 mg por vía subcutánea cada 8 semanas (con las 3 primeras dosis separadas por un mes)</li> <li>Posible en domicilio</li> </ul>
Dupilumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayores de 12 años con asma grave y marcadores T2 (eosinófilos &gt; 300 o FENO ≥ 25 ppb) o corticodependiente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bloquea la subunidad α del receptor de IL-4 (efecto anti-IL4 e IL-13)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de las exacerbaciones graves del 50% y mejoría de la calidad de vida</li> <li>Control de los síntomas y función pulmonar en ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>Disminución de la dosis de glucocorticoides de mantenimiento por vía oral</li> <li>Eficacia en poliposis nasal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reacciones en sitio de inyección</li> <li>Eosinofilia en sangre transitoria (4-13%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis inicial de 400 mg, seguida de 200 mg por vía subcutánea cada 2 semanas (asma grave eosinofílica/T2), 300 mg en corticodependiente o con dermatitis atópica asociada</li> <li>Posible en domicilio</li> </ul>

GEMA 5.2. Guía Española para el Manejo del Asma. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, 2022. IPT: informe de posicionamiento terapéutico; SC: subcutánea; IV: intravenosa; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; ECA: ensayo clínico aleatorizado; Eos: eosinófilos; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonista B2 adrenérgico de acción larga; IgE: inmunoglobulina E; GCO: glucocorticoides orales; CPK: creatinfosfocinasa.

Irlanda encontró que Reslizumab fue bien tolerado y disminuyó en un 79% la tasa de exacerbaciones. Puede indicarse en pacientes mayores de 18 años, con concentraciones  $\geq 400$  eosinófilos/UL, en dosis de 3 mg/kg, por vía intravenosa cada 4 semanas.<sup>69</sup>

### Anti IL-4/IL-13

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-4R $\alpha$ , que bloquea el receptor de IL-4 e IL-13. En el estudio *LIBERTY ASTHMA VENTURE* se observó disminución del 59% de la tasa de exacerbaciones graves y mejoría del FEV<sub>1</sub>. Posteriormente, el estudio *LIBERTY ASTHMA QUEST* confirmó su efecto en la función pulmonar, con adecuado control de los síntomas y disminución de los biomarcadores inflamatorios T2. Está indicado en pacientes mayores de 12 años, con recuentos altos de eosinófilos (150-1500 células/UL) y/o FeNO > 25 ppb. Se aplica una dosis inicial doble y luego 200 o 300 mg por vía subcutánea, cada 2 semanas.<sup>70,71</sup>

### Otros fármacos biológicos

Los biológicos aprobados en diferentes países, o en investigación, incluyen: Lebrikizumab y Tralokinumab (anti IL-13),<sup>10,11</sup> Tezepelumab (anti-TSLP),<sup>1,13</sup> Astegolimumab (anti-ST2) (16) y Fevipiprant (anti-CRTh2).<sup>72-77</sup>

En pacientes con mal control o control insuficiente con el biológico seleccionado puede considerarse el cambio del fármaco (switch).<sup>78</sup> Este protocolo se establece cuando no se alcanza el control esperado luego de 4 meses de tratamiento, además de comorbilidades asociadas, efectos adversos, embarazo-lactancia y/o cobertura del plan de salud.<sup>78</sup>

## CONCLUSIONES

De acuerdo con la complejidad del diagnóstico del asma y tratamiento de los cuadros graves, esta revisión facilita la interpretación de los diferentes estudios publicados y su aplicación en la práctica clínica, para el médico tratante que busca el tratamiento adecuado, seguro e individualizado para los pacientes. De esta forma, se aborda la fisiopatología con un enfoque claro para el entendimiento de los diferentes fenotipos que actualmente son el punto fundamental para indicar los tratamientos individualizados del paciente con asma grave mediante fármacos biológicos direccionados a

moléculas específicas implicadas en el proceso inmune-inflamatorio del asma.

Aunque existen nuevos tratamientos en investigación, es importante adentrarse en esta revisión para el tratamiento en la vida real del paciente con asma grave, siempre priorizando su seguridad y calidad de vida.

### Agradecimientos

A la Universidad Científica del Sur y a Astra Zeneca por el acceso a bases de datos para la búsqueda bibliográfica y apoyo logístico.

### Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

### Fuente de financiamiento

Estudio autofinanciado.

## REFERENCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. GEMA 5.2. Guía Española para el Manejo del Asma. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. 2022;
3. Menzies-Gow A, Moore WC, Wechsler ME. Difficult-to-Control Asthma Management in Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10 (2): 378-384. doi: 10.1016/j.jaip.2021.12.007
4. Pizzichini MMM, Cancado JED. *Severe asthma* phenotyping: does the definition of different phenotypes matter? *J Bras Pneumol* 2022; 48 (3): e20220176. doi: 10.36416/1806-3756/e20220176
5. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15 (1): 57-65. doi: 10.1038/nri3786
6. Escamilla-Gil JM, Fernandez-Nieto M, Acevedo N. Understanding the Cellular Sources of the Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Its Role as a Biomarker of Type 2 Inflammation in Asthma. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 5753524. doi: 10.1155/2022/5753524
7. Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res* 2022; 8 (3). doi: 10.1183/23120541.00576-2021
8. Hong H, Liao S, Chen F, Yang Q, et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy* 2020; 75 (11): 2794-2804. doi: 10.1111/all.14526
9. Werder RB, Zhang V, Lynch JP, et al. Chronic IL-33 expression predisposes to virus-induced asthma exacerbations by increa-

- sing type 2 inflammation and dampening antiviral immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (5): 1607-1619 e9. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.051
10. Kimura H, Francisco D, Conway M, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 80-88. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.004
  11. Peters MC, Wenzel SE. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *Lancet* 2020; 395 (10221): 371-383. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33005-3
  12. Hassoun D, Moui A, Colas L, Blanc FX, et al. Rev Med Interne 2019; 40 (8): 508-516. Actualites physiopathologiques et therapeutiques dans l'asthme severe. doi: 10.1016/j.rev-med.2019.04.007
  13. Klein M, Gagnon PA, Salem M, Chakir J. IL-13 modulates exosome production and miRNAs cargo in bronchial epithelial cells in *severe asthma*. *ERJ Open Research* 2022; 8 (Suppl 8): 39. doi: 10.1183/23120541.LSC-2022.39
  14. Klein M, Dijoux E, Dilasser F, et al. [New protagonists in asthma pathophysiology]. *Presse Med* 2019; 48 (3 Pt 1): 255-261. Nouveaux acteurs dans la physiopathologie de l'asthme. doi: 10.1016/j.lpm.2019.01.004
  15. Colombo R, da Silva Rosario S, Nesello PFT, et al. Effect of airway narrowing in asthma: active learning through a simple and didactic model. *Adv Physiol Educ* 2018; 42 (3): 473-476. doi: 10.1152/advan.00053.2018
  16. Lourenco LO, Ribeiro AM, Lopes F, Tiberio I, et al. Different Phenotypes in Asthma: Clinical Findings and Experimental Animal Models. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022; 62 (1): 240-263. doi: 10.1007/s12016-021-08894-x
  17. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. *Immunity* 2019; 50 (4): 975-991. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.018
  18. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2018; 18 (7): 454-466. doi: 10.1038/s41577-018-0006-6
  19. Ayakannu R, Abdullah NA, Radhakrishnan AK, Lechimi Raj V, et al. Relationship between various cytokines implicated in asthma. *Hum Immunol* 2019; 80 (9): 755-763. doi: 10.1016/j.humimm.2019.04.018
  20. Pizaña-Montero JA, Huerta-López JG, Pedroza-Melendez A. Biomarcadores para el diagnóstico endotípico del asma y su tratamiento. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2020; 29 (3): 99-107.
  21. Popovic-Grle S, Stajduhar A, Lampalo M, Rnjak D. Biomarkers in Different Asthma Phenotypes. *Genes (Basel)* 2021; 12 (6). doi: 10.3390/genes12060801
  22. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144 (1): 1-12. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.031
  23. Wenzel SE. Severe Adult Asthmas: Integrating Clinical Features, Biology, and Therapeutics to Improve Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203 (7): 809-821. doi: 10.1164/rccm.202009-3631CI
  24. Couillard S, Jackson DJ, Wechsler ME, Pavord ID. Workup of *Severe Asthma*. *Chest* 2021; 160 (6): 2019-2029. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.008
  25. Extremera-Ortega AM, Moreno-Lozano L, Gonzalez-Jimenez OM, et al. Findings in Chest High-Resolution Computed Tomography in *Severe Asthma*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2022; 32 (2): 146-147. doi: 10.18176/jiaci.0725
  26. Silva T, Zanon M, Altmayer S, et al. High-resolution CT pulmonary findings in children with *severe asthma*. *J Pediatr (Rio J)* 2021; 97 (1): 37-43. doi: 10.1016/j.jpmed.2019.10.011
  27. Roach DJ, Ruangnapa K, Fleck RJ, et al. Structural lung abnormalities on computed tomography correlate with asthma inflammation in bronchoscopic alveolar lavage fluid. *J Asthma* 2020; 57 (9): 968-979. doi: 10.1080/02770903.2019.1622714
  28. King GG, Farrow CE, Chapman DG. Dismantling the pathophysiology of asthma using imaging. *Eur Respir Rev* 2019; 28 (152). doi: 10.1183/16000617.0111-2018
  29. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy* 2021; 76 (11): 3390-3407. doi: 10.1111/all.15054
  30. Kunc P, Fabry J, Lucanska M, Pecova R. Biomarkers of Bronchial Asthma. *Physiol Res* 2020; 69 (Suppl 1): S29-S34. doi: 10.33549/physiolres.934398
  31. Arismendi E, Picado Valles C. Current Role of Biomarkers in Severe Uncontrolled Asthma. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2020; 56 (6): 347-348. doi: 10.1016/j.arbres.2019.08.001
  32. Svenningsen S, Fowler SJ, Nair P. Clinical biomarkers and noninvasive assessment of *severe asthma*. In: Chung KFIEGPG, ed. *Severe Asthma*. European Respiratory Society; 2019: 359.
  33. Matsumoto-Sasaki M, Suzuki M, Kimura H, et al. Association of longitudinal changes in quality of life with comorbidities and exacerbations in patients with *severe asthma*. *Allergol Int* 2022; 71 (4): 481-489. doi: 10.1016/j.alit.2022.05.009
  34. Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on *severe asthma*. *Curr Opin Pulm Med* 2020; 26 (1): 47-55. doi: 10.1097/MCP.0000000000000640
  35. Wang W, Lin J, Zhou X, et al. Associations between comorbidities and annual incidence plus frequency of asthma exacerbation hospitalisation during the past year: data from CARN study. *BMC Pulm Med* 2022; 22 (1): 261. doi: 10.1186/s12890-022-02038-3

36. Gaffin JM, Castro M, Bacharier LB, Fuhlbrigge AL. The Role of Comorbidities in Difficult-to-Control Asthma in Adults and Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10 (2): 397-408. doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.016
37. Chen M, Choo E, Yoo B, et al. No difference in omalizumab efficacy in patients with asthma by number of asthma-related and allergic comorbidities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126 (6): 666-673. doi: 10.1016/j.anai.2021.01.015
38. Kack U, van Hage M, Gronlund H, Lilja G, et al. Allergic sensitization to lipocalins reflects asthma morbidity in dog dander sensitized children. *Clin Transl Allergy* 2022; 12 (5): e12149. doi: 10.1002/ctt2.12149
39. Lopez-Couso VP, Tortajada-Girbes M, Rodriguez-Gil D, Martinez-Quesada J, et al. Fungi Sensitization in Spain: Importance of the *Alternaria alternata* Species and Its Major Allergen Alt a 1 in the Allergenicity. *J Fungi (Basel)* 2021; 7 (8). doi: 10.3390/jof7080631
40. Miller JD. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 57 (3): 312-329. doi: 10.1007/s12016-018-8693-0
41. Monteverde-Fernandez N, Diaz-Rubio F, Vasquez-Hoyos P, Rotta AT, et al. Variability in care for children with severe acute asthma in Latin America. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56 (2): 384-391. doi: 10.1002/ppul.25212
42. Griffiths D, Giancola LM, Welsh K, et al. Asthma control and psychological health in pediatric *severe asthma*. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56 (1): 42-48. doi: 10.1002/ppul.25120
43. Pamuk G, Le Bourgeois M, Abou Taam R, et al. The economic burden of allergic comorbidities in pediatric *severe asthma*. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32 (7): 1559-1565. doi: 10.1111/pai.13532
44. Licari A, Manti S, Chiappini E, Ciprandi G, et al. *Severe asthma* in children: Current goals and unmet needs. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31 (Suppl 24): 40-42. doi: 10.1111/pai.13168
45. Pijnenburg MW, Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of *severe asthma* in children. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (10): 1032-1044. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30399-4
46. Fainardi V, Saglani S. An approach to the management of children with problematic *severe asthma*. *Acta Biomed* 2020; 91 (3): e2020055. doi: 10.23750/abm.v91i3.9603
47. Perez AV, Pol AB, Hernandez ER, Lorenzo MG, et al. Characterization of *severe asthma* in the pediatric population. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2021; 49 (2): 60-65. doi: 10.15586/aei.v49i2.65
48. Ioachimescu OC, Desai NS. Nonallergic Triggers and Comorbidities in Asthma Exacerbations and Disease Severity. *Clin Chest Med* 2019; 40 (1): 71-85. doi: 10.1016/j.ccm.2018.10.005
49. Lezmi G, Lejeune S, Pin I, et al. Factors Associated with Asthma Severity in Children: Data from the French COBRAPed Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9 (5): 1969-1979. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.027
50. Ren J, Xu J, Zhang P, Bao Y. Prevalence and Risk Factors of Asthma in Preschool Children in Shanghai, China: A Cross-Sectional Study. *Front Pediatr* 2021; 9: 793452. doi: 10.3389/fped.2021.793452
51. McLoughlin RF, Berthon BS, Wood LG. Weight loss in obese children with asthma - is it important? *Paediatr Respir Rev* 2021; 37: 10-14. doi: 10.1016/j.prrv.2020.02.007
52. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev* 2021; 30 (162). doi: 10.1183/16000617.0067-2021
53. Miyasaka T, Dobashi-Okuyama K, Kawakami K, Masuda-Suzuki C, et al. Sex Plays a Multifaceted Role in Asthma Pathogenesis. *Biomolecules* 2022; 12 (5)- doi: 10.3390/biom12050650
54. Munoz FA, Benton LD, Kops SA, Kowalek KA, et al. Greater length of stay and hospital charges for *severe asthma* in children with depression or anxiety. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55 (11): 2908-2912. doi: 10.1002/ppul.25061
55. Hoch H, Kattan M, Szeffler SJ. Challenges in managing difficult-to-treat asthma in children: Stop, look, and listen. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55 (3): 791-794. doi: 10.1002/ppul.24554
56. Plaza-Gonzalez S, Zabala-Banos MDC, Astasio-Picado A, Jurado-Palomo J. Psychological and Sociocultural Determinants in Childhood Asthma Disease: Impact on Quality of Life. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19 (5). doi: 10.3390/ijerph19052652
57. Alharbi AS, Yousef AA, Alharbi SA, et al. *Severe asthma* in children: An official statement from Saudi Pediatric Pulmonology Association. *Saudi Med J* 2022; 43 (4): 329-340. doi: 10.15537/smj.2022.4.43.20210756
58. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAAI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy* 2019; 74 (5): 855-873. doi: 10.1111/all.13749
59. Busse WW, Haselkorn T, Rosén K, Trzaskoma BL, et al. Greater Treatment Benefit with Omalizumab in Children with Increased Asthma Severity: Exploratory Analyses from the Inner-City Anti-IgE Therapy for Asthma (ICATA) Study. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (2): AB14. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.045
60. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7 (1): 46-59. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5
61. Korn S, Bourdin A, Chupp G, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years.

- J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9 (12): 4381-4392 e4. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.058
62. Chung Y, Katial R, Mu F, et al. Real-world effectiveness of benralizumab: Results from the ZEPHYR 1 Study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022; 128 (6): 669-676 e6. doi: 10.1016/j.anai.2022.02.017
  63. Pelaia C, Crimi C, Benfante A, et al. Therapeutic Effects of Benralizumab Assessed in Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Real-Life Evaluation Correlated with Allergic and Non-Allergic Phenotype Expression. *J Asthma Allergy* 2021; 14: 163-173. doi: 10.2147/JAA.S297273
  64. Pelaia C, Busceti MT, Vatrella A, et al. Real-life rapidity of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: Assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after the first drug dose. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 58: 101830. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101830
  65. Pelaia C, Crimi C, Nolasco S, et al. Switch from Omalizumab to Benralizumab in Allergic Patients with Severe Eosinophilic Asthma: A Real-Life Experience from Southern Italy. *Biomedicines* 2021; 9 (12). doi: 10.3390/biomedicines9121822
  66. Menzella F, Bargagli E, Aliani M, et al. Characterization of Italian severe uncontrolled Asthmatic patients Key features when receiving Benralizumab in a real-life setting: the observational retrospective ANANKE study. *Respir Res* 2022; 23 (1): 36. doi: 10.1186/s12931-022-01952-8
  67. Jackson D, Dube S, Morris T, Hassan B, et al. Improvement of Clinical Outcomes in Severe Eosinophilic Asthma Patients Treated with Benralizumab in Real-World Clinical Practice in England: XALOC Study Programme. B32 ASTHMA OUTCOMES. American Thoracic Society; 2020:A3028-A3028. American Thoracic Society International Conference Abstracts.
  68. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018; 6 (1): 51-64. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30344-2
  69. Trudo F, Hirsch I, Gopalan G, Martin U. Impact of Body Mass Index on Efficacy of Benralizumab in Patients with Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma: Pooled Analysis of the SIROCCO and CALIMA Trials. A101 MECHANISMS AND CLINICAL FEATURES OF SEVERE ASTHMA. 2018; (308): A2490-A2490. American Thoracic Society International Conference Abstracts. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1\_MeetingAbstracts.A249010.1164/ajrccm-conference.2018.197.1\_MeetingAbstracts.A2490
  70. Ibrahim H, O'Sullivan R, Casey D, et al. The effectiveness of Reslizumab in severe asthma treatment: a real-world experience. *Respir Res* 2019; 20 (1): 289. doi: 10.1186/s12931-019-1251-3
  71. Pavord ID, Bel EH, Bourdin A, et al. From DREAM to REALITI-A and beyond: Mepolizumab for the treatment of eosinophil-driven diseases. *Allergy* 2022; 77 (3): 778-797. doi: 10.1111/all.15056
  72. Albers FC, Papi A, Taille C, et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir Res* 2019; 20 (1): 169. doi: 10.1186/s12931-019-1134-7
  73. Casale TB, Burnette A, Bourdin A, et al. Oral corticosteroid-sparing effects of mepolizumab in severe eosinophilic asthma: evidence from randomized controlled trials and real-world studies. *Ther Adv Respir Dis* 2022; 16: 17534666221107313. doi: 10.1177/17534666221107313
  74. Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, et al. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2022; 52 (5): 616-627. doi: 10.1111/cea.14112
  75. Domingo-Ribas C, Maspero J, Castro M, et al. Dupilumab Reduced Oral Corticosteroid Use And Improved Clinical Outcomes Regardless Of Baseline Ocs Dose In Patients With Uncontrolled, Severe Asthma In The Liberty Asthma Venture Study. *Chest* 2021; 160 (4): A1893-A1897. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.1680
  76. Maspero JF, Fitzgerald JM, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy in adolescents with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: LIBERTY ASTHMA QUEST. *Allergy* 2021; 76 (8): 2621-2624. doi: 10.1111/all.14872
  77. Szeffler SJ, Roberts G, Rubin AS, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lebrikizumab in adolescent patients with uncontrolled asthma (ACOUSTICS). *Clin Transl Allergy* 2022; 12 (7): e12176. doi: 10.1002/ct2.12176
  78. Papaioannou AI, Fouka E, Papakosta D, Papiris S, Loukides S. Switching between biologics in severe asthma patients. When the first choice is not proven to be the best. *Clin Exp Allergy* 2021; 51 (2): 221-227. doi: 10.1111/cea.13809

## Dermatitis alérgica de contacto por Furacin®

### Allergic contact dermatitis due to Furacin®

Lucía Moreno-Lozano,<sup>1</sup> Teresa de Aramburu-Mera,<sup>1</sup> Carmen Bermúdez-Hormigo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Alergología, Hospital Punta Europa, Algeciras (Cádiz), España.

#### Correspondencia

Lucía Moreno Lozano  
luciamoreloza@gmail.com

**Recibido:** 12-04-2023

**Aprobado:** 13-09-2023

**Publicado:** 30-06-2024

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i2.1246>

#### ORCID

Lucía Moreno Lozano

0000-0003-3147-9774

Teresa de Aramburu Mera

0000-0002-2613-5566

Carmen Bermúdez Hormigo

0000-0002-1978-4787

#### Resumen

**Antecedentes:** La sensibilización o alergia a medicamentos antimicrobianos tópicos es un problema conocido. Furacin® representa uno de los fármacos más prescritos en nuestro medio; sus principios activos son: nitrofurazona al 0.2% y polietilenglicol (PEG) como vehículo.

**Reporte de caso:** Paciente masculino de 57 años, sin antecedentes de interés para el padecimiento actual, que inició con erupción cutánea, ampollas y exudado seroso 2 a 3 días después de aplicar Furacin® en una herida cutánea infectada. Se llevaron a cabo pruebas epicutáneas con batería *true test*, nitrofurantoína al 1% en vaselina, PEG 15000 y 4000 al 1% en vaselina, PEG 400 puro, y PEG monometil éter 350 al 1% en agua, con resultado positivo para nitrofurantoina luego de 96 horas.

**Conclusión:** La nitrofurazona se indica ampliamente como antibiótico tópico, debido a su espectro bactericida; no obstante, debe considerarse (incluidos sus excipientes) en pacientes que manifiestan reacciones adversas después de su aplicación.

**Palabras clave:** Dermatitis de contacto; Nitrofurazona; Antibióticos tópicos.

#### Abstract

**Background:** Allergic sensitization to topical antimicrobial treatments is a well-known problem. Furacin® is one of the most widely used in our environment. It contains 0.2% nitrofurazone and polyethylene glycol (PEG) as a vehicle.

**Case report:** 57-year-old male with no history of interest. He presented skin rash, blisters, and serous exudate 2-3 days after starting treatment with Furacin® (applied to an infected skin wound). Epicutaneous tests were performed with a true test battery, nitrofurantoin 1% in petrolatum, PEG15000 and 4000 1% in petrolatum, pure PEG 400, PEG monomethyl ether 350 1% in water. Positive result at 96 hours for nitrofurantoin.

**Conclusion:** Nitrofurazone is widely used as a topical antibiotic because of its bactericidal spectrum. It (including its excipients) should be considered in case of adverse reactions after application.

**Keywords:** Dermatitis; Nitrofurazone; Topical antibiotics

## ANTECEDENTES

La dermatitis alérgica de contacto es una reacción de hipersensibilidad tardía de tipo IV. Luego de la aplicación de algún producto en la piel, pueden aparecer pápulas pruriginosas y eritematosas, placas y/o vesículas. En la mayoría de los casos la reacción se limita al lugar de exposición, y en otros puede extenderse a diferentes áreas anatómicas. Este tipo de sensibilización puede originarse con el paso del tiempo o luego de la exposición repetida al agente.

Las sensibilizaciones alérgicas a agentes antimicrobianos tópicos son un problema conocido y suelen ser más graves en pacientes con eccema o úlceras que reciben dichos fármacos como tratamiento. Uno de los antimicrobianos tópicos más utilizados en España es Furacin®, cuyos principios activos son: nitrofurazona al 0.2% y polietilenglicol (PEG) como vehículo.

La nitrofurazona es un antimicrobiano de amplio espectro, con acción en gran parte de las infecciones superficiales producidas por gérmenes gram positivos y negativos.<sup>1</sup> Por su parte, los polietilenglicoles son polímeros de etilen-glicol de peso molecular elevado (entre 200 y 7500 kD). Los polietilenglicoles con peso molecular más bajo son líquidos y los de peso molecular más alto son sólidos. Suelen utilizarse como excipientes en medicamentos tópicos, supositorios, repelentes de insectos, cosméticos, pastas dentales, espermicidas, etc. Debido a su prescripción generalizada, la sensibilización a polietilenglicol es cada vez más frecuente.<sup>2</sup>

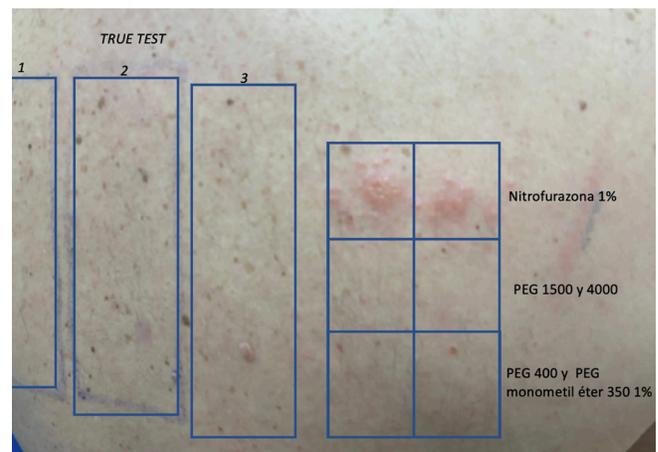
## REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 48 años, con antecedentes médicos de obesidad, dislipemia e infarto inferior en 2009; colocación de un *stent*, en tratamiento con hipolipemiantes, antiagregantes y anticoagulantes por vía oral. Acudió a consulta médica por un cuadro de lesiones ampollasas, con exudado seroso luego de dos días de haberse aplicado nitrofurazona en una lesión del miembro superior y en una fístula anal. Las lesiones perduraron dos semanas, con hiperpigmentación residual que continuó durante un mes. Ocho semanas después de finalizar el tratamiento y luego de desaparecer las lesiones residuales se llevaron a cabo

pruebas epicutáneas con la batería estándar (*True test/ Marti tor. Cervelló, Barcelona, España*), y puesto que Furacin® contiene nitrofurazona al 0.2% y polietilenglicol como vehículo, se decidió comprobar sus componentes por separado, solicitando al servicio de Farmacología los siguientes reactivos: nitrofurantoina al 1% en vaselina, polietilenglicol 1500 y 4000 al 1% en vaselina, polietilenglicol 400 puro y polietilenglicol monometil éter 350 al 1% en agua. Se aplicaron los diferentes componentes en apósitos para pruebas epicutáneas (*Curatest- Marti tor. Cervelló, Barcelona, España*) y se fijaron en la piel sana, en la espalda del paciente. Luego de realizar las lecturas (48 y 96 horas después) se obtuvo un resultado positivo solo para nitrofurantoina 1% en vaselina (++, con eritema, infiltración y vesículas). **Figura 1**

Para comprobar la reacción, se efectuaron las mismas pruebas epicutáneas en 10 sujetos control sanos (pacientes sin manifestaciones luego de la aplicación de nitrofurazona en toda su vida ni enfermedades o alteraciones cutáneas) y se obtuvieron resultados negativos después de ambas lecturas.

Al observar la positividad para nitrofurantoina en nuestro paciente y no encontrar ninguna reacción en los controles, se descartó que se tratara de alguna reacción irritativa. No se llevaron a cabo estudios con nitrofurantoina, en diferentes concentraciones ni con otras marcas comerciales, para evitar una nueva reacción cutánea por el mismo agente sensibilizador, de igual o mayor intensidad.



**Figura 1.** Resultados de la prueba epicutánea con los principios activos de Furacin®.

## DISCUSIÓN

La nitrofurazona es un agente antimicrobiano tópico con actividad antibacteriana de amplio espectro, indicado frecuentemente en España. Las reacciones de hipersensibilidad pueden originarse por el componente principal (nitrofurazona al 0,2%) o los excipientes (polietilenglicol 300, 1500, 4000 y agua purificada). Este fármaco es un potente sensibilizador, por lo que puede provocar dermatitis alérgica de contacto, incluso eritrodermia si se aplica en la piel dañada.<sup>3</sup>

Además de estar disponible en cremas antibióticas, puede encontrarse en medicina veterinaria o como aditivo para alimentación animal. Es un fármaco ampliamente prescrito para heridas superficiales, y se han descrito sensibilizaciones alérgicas desde hace años. Hasta la fecha no existen series grandes y las pruebas epicutáneas empleadas para el diagnóstico no han sido estandarizadas. Los primeros artículos datan de 1948,<sup>4</sup> donde Downing JG y sus colaboradores describieron una prevalencia y sensibilidad a la nitrofurazona al 6% en 233 pacientes, con diferentes tipos de dermatitis luego de la aplicación tópica del fármaco. Desde entonces se han publicado diferentes reacciones con nitrofurazona, que en algunos casos producen reacciones leves y localizadas, y en otros eritrodermia.<sup>5</sup> La serie publicada por Serap y su grupo,<sup>3</sup> efectuada en 58 casos durante 5 años (2013-2017), informa que el 59% de los pacientes tuvo reacciones generalizadas, 24% localizadas y 17% con propagación local luego de la aplicación de nitrofurazona.

Es importante mencionar el papel de los excipientes (polietilenglicol) al momento de establecer el diagnóstico, porque pueden ser responsables de las reacciones alérgicas.<sup>6</sup> Se ha informado que los polietilenglicoles de menor peso molecular son los que producen la mayor parte de las reacciones de dermatitis de contacto.<sup>7</sup>

## CONCLUSIÓN

Aunque en otros países ha disminuido la prescripción de Furacin® debido al aumento de las sensibilizaciones, en España, el uso de pomadas con nitrofurazona sigue siendo ampliamente indicado, por su adecuada eficacia bactericida y buenos resultados en lesiones cutáneas, infecciones superficiales, quemaduras y úlceras.

En pacientes con sospecha de dermatitis de contacto es importante efectuar pruebas epicutáneas con el principio activo y los excipientes del fármaco sensibilizador. Puesto que no existe estandarización (concentración, vehículos, estabilidad del fármaco) para muchos componentes de los medicamentos, es importante considerar los resultados obtenidos en las pruebas epicutáneas con precaución.

## REFERENCIAS

1. Conde-Salazar L, Guimaraens D, González MA, et al. Occupational allergic contact dermatitis from nitrofurazone. *Contact dermatitis* 1995; 32: 307.
2. Rietschel RL, Fowler JF; Fisher's Contact dermatitis, 4ed. Baltimore: William and Wilkins, 1995: 285-286.
3. Prieto A, Baeza ML, Herrero T et al. Contact dermatitis to Furacin®. *Contact Dermatitis*. 2006; 54: 126
4. Downing JG, Brecker FW. Further studies in the use of furacin in dermatology. *N Engl J Med* 1948; 239: 862-4.
5. Bilgili SG, Ozaydin-Yavuz G, Yavuz IH, Bilgili MA, et al. Cutaneous reactions caused by nitrofurazone. *Postepy Dermatol Alergol* 2019; 36: 398-402.
6. Claudia-Conejero I, Leire L, Hervella M. Contact dermatitis caused by polyethylene glycol-7 monooleate. *Contact Dermatitis* 2015; 72 (3): 185-6.
7. Özkaya E, Kılıç S. Polyethylene glycol as marker for nitrofurazone allergy: 20 years of experience from Turkey. *Contact Dermatitis*. 2018; 78 (3): 211-215. doi: 10.1111/cod.12931.

# Insuficiencia hepática aguda por adenovirus tratada con inmunoglobulina intravenosa

## Adenovirus-related acute liver failure treated with intravenous immunoglobulin

Melissa Zavala-Rodríguez,<sup>1</sup> Marco Antonio Martínez-Triana,<sup>1</sup> María del Rocío Hernández-Morales,<sup>2</sup> Rubén Peña-Vélez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.

<sup>2</sup> Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

<sup>3</sup> Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez N, Puebla, México.

### Correspondencia

Rubén Peña Vélez

rubenpevelez@hotmail.com

**Recibido:** 16-06-2023

**Aprobado:** 09-01-2024

**Publicado:** 30-06-2024

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i2.1275>

### ORCID

Melissa Zavala Rodríguez

0009-0003-3979-5250

Marco Antonio Martínez Triana

0009-0005-1920-9749

María del Rocío Hernández Morales

0000-0002-5779-138X

Rubén Peña Vélez

0000-0002-0037-9204

### Resumen

**Antecedentes:** La insuficiencia hepática aguda en pacientes pediátricos es una enfermedad multisistémica grave, caracterizada por falla de la función de síntesis y detoxificación del hígado. Dentro de su origen debe investigarse alguna infección viral. El tratamiento es de soporte y algunos casos requieren trasplante hepático.

**Informe de caso:** Paciente pediátrica de 2 años, que ingresó al servicio médico por insuficiencia hepática aguda. El panel viral por PCR fue positivo para adenovirus 41 y anticuerpos IgG para SARS-CoV-2. Se inicio tratamiento de soporte sin reacción satisfactoria, por lo que se administró inmunoglobulina intravenosa, con resultados adecuados y curación de la insuficiencia hepática.

**Conclusión:** La inmunoglobulina tiene mecanismos inmunomoduladores en pacientes pediátricos con hepatitis aguda grave de origen infeccioso, por lo que en algunos casos puede considerarse su administración como terapia adyuvante.

**Palabras clave:** Insuficiencia hepática aguda; Adenovirus; Inmunoglobulina.

### Abstract

**Background:** Acute liver failure in pediatric age is a serious multisystem disease, characterized by a failure of the synthesis and detoxification function of the liver. Among the etiologies, viral infection should be investigated. Treatment is supportive and some cases require liver transplantation.

**Case report:** A 2-year-old girl was admitted for acute liver failure. The PCR viral panel was positive for Adenovirus 41 and IgG antibodies to SARS-CoV-2 were also found. Supportive treatment was started without improvement, so intravenous immunoglobulin was administered, with resolution of the liver failure.

**Conclusion:** Immunoglobulin has immunomodulatory mechanisms in children with severe acute hepatitis of infectious etiology, so in some cases, its administration can be considered as adjuvant therapy.

**Keywords:** Acute liver failure, Hepatitis, Adenovirus, Immunoglobulin.

## ANTECEDENTES

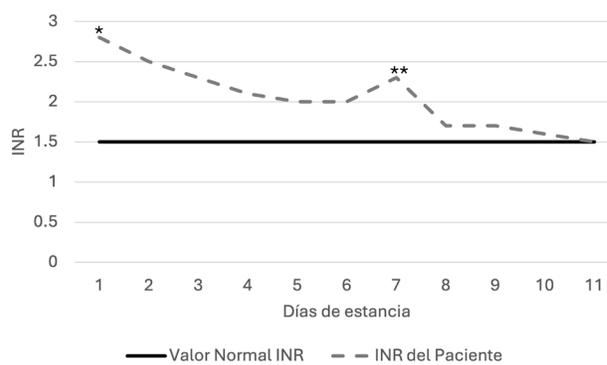
La insuficiencia hepática aguda es un síndrome de disfunción grave de los hepatocitos. Es una enfermedad poco frecuente, potencialmente mortal, que aparece en niños previamente sanos y puede progresar rápidamente a encefalopatía hepática y otras complicaciones. Para determinar su origen debe considerarse la edad del paciente y región geográfica de procedencia; por tanto, se reconoce un origen metabólico, infeccioso, tóxico, autoinmune, vascular u oncológico. Las manifestaciones clínicas dependen de la etiología, pero habitualmente inicia con un episodio de hepatitis aguda, que en días o semanas tiene evolución desfavorable, apareciendo ictericia acompañada de afectación del estado general y coagulopatía. El tratamiento consiste en medidas generales que corrijan las alteraciones metabólicas, adecuado aporte nutricional, prevención y tratamiento de las complicaciones que se presentan en el curso de la insuficiencia hepática aguda. La hepatitis indeterminada es actualmente la causa más frecuente en el mundo. A pesar de los avances terapéuticos, los pacientes pediátricos con insuficiencia hepática aguda pueden requerir trasplante, y de no ser posible la tasa mortalidad es alta.<sup>1-2</sup>

Los adenovirus son virus de ADN de doble cadena que causan distintas enfermedades en humanos, incluso algunos informes actuales señalan hepatitis grave o insuficiencia hepática aguda asociada con adenovirus.<sup>3</sup>

## REPORTE DE CASO

Paciente pediátrica de 2 años y 6 meses, hija de padres jóvenes no consanguíneos, con inmunizaciones incompletas (no se le aplicó la vacuna BCG y las dosis para hepatitis B, rotavirus, influenza, difteria, tosferina, tétanos, poliomielitis y *Haemophilus Influenzae* tipo b fueron incompletas), el tamiz neonatal para enfermedades metabólicas de 6 elementos fue normal y no se informaron antecedentes de importancia para el padecimiento actual. Inició con rinorrea hialina, cefalea y un día posterior manifestó ictericia generalizada, por lo que se decidió su admisión a la unidad médica. En la anamnesis dirigida, los padres no informaron fiebre ni síntomas gastrointestinales, sólo manifestó coluria y acolia. El examen físico no informó datos de encefalopatía hepática, alteraciones en el tórax y abdomen, ni datos de enfermedad hepática crónica; se encontró

hepatomegalia de 2 cm, por debajo del reborde costal; bordes hepáticos de consistencia normal, sin esplenomegalia; las extremidades sin alteraciones. A su ingreso, los exámenes de laboratorio demostraron alteración de las pruebas de función hepática: alanina aminotransferasa 942, aspartato aminotransferasa 913, gamma-glutamyl transferasa 45, bilirrubina total 18.1, bilirrubina directa 13.1, *International Normalized Ratio* (INR) 2.68. La citometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos, electrolitos séricos, lactato y gases venosos fueron normales. Se inició tratamiento con vitamina K por intravenosa, sin normalización del INR, por lo que se integró el diagnóstico de insuficiencia hepática aguda e inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico y lactulosa. El panel de hepatitis A, B y C fueron negativos, al igual que el perfil TORCH y virus Epstein Barr. La prueba de PCR para COVID-19 resultó negativa, pero se detectaron anticuerpos IgG para SARS-CoV-2. Se mantuvo a la paciente en vigilancia, sin mostrar datos de encefalopatía; no obstante, persistió con prolongación del INR, por lo que a partir del día 7 de su ingreso se administró una sola dosis de inmunoglobulina intravenosa, en dosis de 1 g/kg, con lo que se observó descenso gradual del INR (**Figura 1**) hasta su normalización. La PCR sérica evidenció la presencia de adenovirus serotipo 41, y resultó negativo a otros agentes (adenovirus 40, enterovirus, virus herpes 6); la búsqueda de adenovirus y calicivirus por PCR en heces fue negativa, y el exudado faríngeo por PCR fue negativo para adenovirus, coronavirus, SARS-CoV-2, metapneumovirus, enterovirus, influenza A y



**Figura 1.** Evolución del INR en la paciente con insuficiencia hepática aguda por adenovirus 41, posterior a la administración de vitamina K e inmunoglobulina intravenosa.

INR: International Normalized Ratio; \*Administración de vitamina K intravenosa. \*\*Administración de inmunoglobulina intravenosa.

B, Parainfluenza 1, 2, 3 y 4, virus sincitial respiratorio, *Bordetella pertussis* y *parapertussis*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.

## DISCUSIÓN

En mayo de 2022 se inició la vigilancia epidemiológica estrecha por la OMS de hepatitis aguda grave de origen desconocido.<sup>4</sup> Dentro de los agentes etiológicos se identificó al adenovirus 41.<sup>5</sup> Los adenovirus en humanos causan diversas enfermedades, por ejemplo: infección de vías respiratorias superiores, neumonía, gastroenteritis y conjuntivitis. En la actualidad se reconocen 51 serotipos de adenovirus en humanos, y más de 85 genotipos. Los diferentes tipos de adenovirus tienen diversos tropismos tisulares, es decir, un tipo específico puede causar una enfermedad más focal al generar afinidad a determinados órganos o sistemas.<sup>3</sup> Los adenovirus suelen causar infecciones autolimitadas en sujetos sanos e infecciones graves, incluida la hepatitis en niños inmunocomprometidos. Sin embargo, recientemente se informó el adenovirus 41 como causa de hepatitis aguda en niños sanos.<sup>6,7</sup> La paciente aquí referida evidenció anticuerpos para SARS-CoV-2; dentro de las teorías propuestas para padecer hepatitis grave se encuentra la coexistencia de superantígenos, y se ha informado planteado que la hepatitis puede ser consecuencia de la infección por adenovirus con tropismo intestinal en niños previamente infectados por SARS-CoV-2 y portadores de reservorios virales.<sup>8</sup>

La administración de inmunoglobulina por vía intravenosa es un tratamiento conocido para diferentes enfermedades, con efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores en trastornos autoinmunes e infecciones. Dentro de los efectos antivirales se incluye: actividad para prevenir la penetración celular y activar el sistema inmunológico innato y las vías del complemento. Actualmente se indica en pacientes inmunocomprometidos o con enfermedades autoinmunes graves y con mala respuesta a otros tratamientos. Se ha encontrado una actividad significativa frente a distintos virus (citomegalovirus, virus varicela-zóster, virus del herpes simple, virus de la hepatitis A, virus sincitial respiratorio, virus Epstein-Barr, sarampión, paperas, rubéola, parvovirus B19 y poliovirus BK). La inmunoglobulina intravenosa también es eficaz en el tratamiento de infecciones graves o resistentes a

medicamentos por citomegalovirus, parvovirus B19 y poliovirus BK, indicada en pacientes postrasplante.<sup>9</sup> Las inmunoglobulinas reconocen y se unen directamente a los antígenos de determinados agentes infecciosos, por lo que son eficaces en la profilaxis y tratamiento de enfermedades infecciosas en niños. Actualmente la inmunoglobulina se prescribe para diferentes enfermedades infecciosas y trastornos relacionados con infecciones (botulismo, CMV, hepatitis B, rabia, tétanos, entre otros).<sup>10</sup>

En la infección por SARS-CoV-2, la administración de inmunoglobulina intravenosa ha mostrado efectos de actividad antiviral, y se ha informado que los anticuerpos neutralizantes que se unen a la proteína espiga pueden prevenir la unión del SARS-CoV-2 al receptor ACE2, lo que inhibe la entrada del virus a la célula y, a su vez, la replicación viral, incluso para unirse y saturar los receptores Fcγ en los macrófagos. Por su parte, los anticuerpos anti-idiotípicos pueden unirse a anticuerpos antivirales y citocinas proinflamatorias, y muestran un efecto modulador de la cascada del complemento activada. Además, confiere acción antiinflamatoria a través de la inhibición de la activación de células B y células dendríticas, así como la producción de IL-2, incluso induce la producción de interleucinas moduladoras (IL-10).<sup>9</sup>

## CONCLUSIÓN

Si bien no se recomienda la administración de inmunoglobulina por vía intravenosa en pacientes con hepatitis grave o insuficiencia hepática aguda,<sup>11</sup> existe evidencia de activación inmunitaria mediada por superantígenos, como en la paciente expuesta en este estudio, con hepatitis por adenovirus 41 e infección previa por SARS-CoV-2; por tanto, puede considerarse un tratamiento inmunomodulador en pacientes pediátricos con hepatitis aguda grave o insuficiencia hepática aguda de posible etiología viral.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Fuente de financiamiento

Estudio autofinanciado.



## REFERENCIAS

1. Ciocca M, Costaguta A, Cuarterolo M, Delgado L, et al. Insuficiencia hepática aguda pediátrica. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016; 46 (1): 52-70.
2. Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, Kasper V, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 74 (1): 138-58.
3. Gutierrez-Sanchez HH, Shiao H, Baker JM, Saaybi S, et al. A Case Series of Children with Acute Hepatitis and Human Adenovirus Infection. *N Engl J Med* 2022; 387 (7): 620-630. doi: 10.1056/NEJMoa2206294
4. Peña-Vélez R, Martínez-Vázquez AY, Pérez-Ricárdez L. Acute hepatitis of unknown etiology: a proposed diagnostic approach. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2022; 79 (4): 203-205.
5. Karpen SJ. Acute Hepatitis in Children in 2022 - Human Adenovirus 41? *N Engl J Med* 2022; 387 (7): 656-657.
6. Gao SH, Gong MC, Song HM. Acute severe hepatitis of unknown origin in children: considerations from the perspective of immunology. *World J Pediatr* 2022; 18 (8): 529-532.
7. Peña-Vélez R, López-Jáuregui O, Chávez-Aguilar LA, Calva R. Vigilancia epidemiológica de la hepatitis aguda de causa desconocida en tres hospitales de Puebla, México. *Salud Publica Mex* 2023; 65 (3): 307-8.
8. Brodin P, Arditi M. Severe acute hepatitis in children: investigate SARS-CoV-2 superantigens. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7 (7): 594-595.
9. Perricone C, Triggianese P, Bursi R, Cafaro G, et al. Intravenous Immunoglobulins at the Crossroad of Autoimmunity and Viral Infections. *Microorganisms* 2021; 9 (1): 121.
10. Moraga-Llop FA, María O. Inmunoglobulinas en la profilaxis de las enfermedades infecciosas. *An Pediatría Contin* 2011; 9 (3): 181-5.
11. Indolfi G, Czubkowski P, Fitzpatrick E, Gonzales E, et al. Acute Hepatitis of Unknown Etiology Among Young Children: Research Agenda by the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75 (4): 543-548.

## Urticaria crónica como reacción atípica luego de la picadura de véspidos

### Chronic urticaria as an atypical reaction after a vespid bite

Patricia Andrade-Garbán,<sup>1</sup> María de los Ángeles González-Labrador,<sup>1</sup> Marta Goyanes-Malumbres,<sup>1</sup> Marianela Brandoni-Petrone, Teresa Alfaya-Arias<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Alergia, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España.

#### Correspondencia

Patricia Andrade Garbán  
patriciaandrade91@gmail.com

**Recibido:** 17-10-2023

**Aprobado:** 20-12-2023

**Publicado:** 30-06-2024

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i2.1298>

#### ORCID

Patricia Andrade Garbán  
0000-0003-2029-1370

#### Resumen

**Antecedentes:** La picadura de himenópteros puede producir reacciones mediadas por IgE, reacciones tóxicas o reacciones atípicas poco frecuentes. Dentro de las manifestaciones cutáneas por reacciones atípicas se incluye urticaria por frío, y sólo existe un informe de caso de urticaria crónica.

**Reporte de caso:** Paciente femenina de 56 años, quien 60 minutos después de recibir dos picaduras de véspidos manifestó prurito palmoplantar y urticaria generalizada, precisando asistencia sanitaria y varios ciclos de tratamiento domiciliario con antihistamínicos y corticosteroides por vía oral, con curación completa luego de 12 semanas. El estudio alergológico reportó: concentración de triptasa normal y sensibilización primaria al veneno de *Polistes dominula*. Debido a la profesión de la paciente se inició inmunoterapia con veneno de *Polistes dominula* al 100%, sin recurrencia de la urticaria después de la administración.

**Conclusión:** El caso aquí expuesto combina una reacción sistémica mediada por IgE seguida de urticaria crónica, de curso autolimitado, cronológicamente relacionada con el mismo desencadenante (picadura de véspidos).

**Palabras clave:** Urticaria crónica; Himenópteros; Véspido; *Polistes dominula*; Reacción mediada por IgE.

#### Abstract

**Background:** Hymenoptera stings can produce IgE-mediated reactions, toxic reactions, or atypical reactions, which are rare. Cold urticaria has been described among the cutaneous manifestations in the atypical ones, but there is only one case of chronic urticaria.

**Case report:** A 56-year-old female patient experienced palmoplantar pruritus and generalized urticaria 60 minutes after two vespid stings, requiring medical assistance and several cycles of home treatment with oral antihistamines and corticosteroids for resolution in 12 weeks. Allergological studies showed normal tryptase and primary sensitization to *Polistes dominula* venom. Given the patient's profession, venom immunotherapy was started with *Polistes dominula* 100% without recurrence of urticaria after its administration.

**Conclusions:** We present a case of IgE-mediated systemic reaction followed by self-limited chronic urticaria, related chronologically to the same vespid sting trigger.

**Keywords:** Chronic urticaria; Hymenoptera; Vespidae; *Polistes dominula*; IgE-mediated reaction.

## ANTECEDENTES

La picadura de himenópteros puede producir reacciones mediadas por IgE (locales o sistémicas), reacciones tóxicas debido a múltiples picaduras, o reacciones atípicas que son poco frecuentes.<sup>1-5</sup> Dentro de las manifestaciones cutáneas por reacciones atípicas se han descrito varios casos de urticaria por frío, pero hasta el momento sólo existe un informe de caso de urticaria crónica (habones pruriginosos, evanescentes y/o angioedema, con duración mayor de seis semanas)<sup>6</sup> luego de la picadura de himenópteros.<sup>7</sup>

## REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 56 años, dedicada a la jardinería, sin antecedentes médicos ni tratamiento farmacológico habitual. La paciente tenía alta exposición a picaduras de avispa (por su oficio) y había sufrido previamente reacciones locales extensas sin síntomas sistémicos. En julio de 2021 sufrió una picadura de avispa en el brazo y otra en el labio, posiblemente de *Polistes dominula*, porque identificó los nidos característicos de esta especie. Al cabo de una hora de la picadura manifestó prurito palmoplantar y lesiones habonosas, pruriginosas, generalizadas y evanescentes, sin afectación respiratoria ni cardiovascular, por lo que precisó asistencia en el servicio de Urgencias y tratamiento con dexclorferamina y metilprednisolona por vía oral para su curación. Se estableció el diagnóstico de “reacción alérgica por picadura de avispa” y se indicó tratamiento domiciliario con metilprednisolona y loratadina durante 7 días. Al finalizar el tratamiento reaparecieron los habones generalizados evanescentes a diario y angioedema facial ocasional. La paciente no asoció las lesiones con los alimentos, medicamentos ni factores físicos. Requirió varios ciclos de antihistamínicos y corticosteroides por vía oral, debido al mal control de la urticaria, hasta que fue valorada en el servicio de Alergología, donde le prescribieron ebastina 40 mg/día, con control progresivo de las lesiones por urticaria que persistieron durante 12 semanas. Finalmente pudo retirarse progresivamente el antihistamínico sin recurrencia del cuadro.

Se realizó el estudio de urticaria crónica implementado en nuestro hospital (parámetros recomendados en las guías internacionales para el diagnóstico de urticaria crónica: hemograma, VSG/PCR, IgE total y Ac anti

TPO;<sup>6</sup> además de estudios de laboratorio complementarios: bioquímica y perfil tiroideo completo, determinación de las concentraciones de inmunoglobulinas y de complemento), que resultó sin alteraciones. Las pruebas cutáneas con veneno de himenópteros, y determinación de IgE específica a venenos y sus componentes (**Cuadro 1**) sugirieron sensibilización primaria a *Polistes dominula*.

Se estableció el diagnóstico de reacción sistémica grado I de Müller después de la picadura de avispa, con sensibilización primaria a veneno de *Polistes dominula* y urticaria crónica de alivio espontáneo. Considerando la alta exposición de la paciente a la picadura de véspidos, se inició tratamiento con inmunoterapia con veneno de *Polistes dominula* al 100% con buena tolerancia. Después de efectuar las pruebas cutáneas e iniciar la inmunoterapia con veneno se descartó recurrencia de la urticaria.

Luego de ocho meses del tratamiento con inmunoterapia con veneno sufrió una nueva picadura de avispa en la mano, con reacción local. Al cabo de un año de la terapia se evidenció disminución de la IgE específica a *Polistes dominulus* y *Vespula*. **Cuadro 1**

## DISCUSIÓN

La mayor parte de las picaduras de himenópteros producen reacciones locales, en la zona de la lesión. Sin embargo, también pueden aparecer reacciones sistémicas inmediatas, de diferentes grados de severidad, mediadas por IgE específica a alérgenos del veneno.<sup>1,2</sup> Las reacciones sistémicas afectan del 2.3 al 2.8% de la población rural en España,<sup>1</sup> y la urticaria supone la manifestación cutánea más frecuente.<sup>1</sup> El diagnóstico de alergia a veneno de himenópteros se establece con la historia clínica compatible y demostración de sensibilización al veneno responsable por medio de pruebas cutáneas o determinación de IgE específica.<sup>1,2</sup>

Las reacciones atípicas son las que muestran una clara relación temporal con la picadura del himenóptero, ocurren de forma retardada (horas o días después de la picadura), provocan diferentes manifestaciones clínicas a las reacciones mediadas por IgE, son infrecuentes y en la bibliografía se informan casos aislados.<sup>3-5</sup> Para clasificar estos cuadros como reacciones atípicas por picadura se deben descartar otras causas. Se des-

**Cuadro 1. Pruebas complementarias**

Prueba	Resultado	
<b>Analítica sanguínea y perfil de urticaria crónica</b>		
Hemograma	Eosinófilos: $0.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ (0.8 %)	
VSG/PCR	No disponible	
IgE total	602 UI/mL	
Ac anti TPO	<28.00 UI/mL	
Bioquímica y perfil tiroideo completo, concentración de inmunoglobulinas y complemento	Valores dentro de la normalidad	
<b>Pruebas cutáneas con veneno de himenópteros (intradermoreacción)</b>		
<i>Apis mellifera</i>	Negativo	
<i>Vespula spp</i>	Positivo ID 0.01 mcg/mL	
<i>Polistes dominula</i>	Positivo ID 0.0001 mcg/mL	
<b>Determinación de IgE específica</b>		
	<b>17/08/2021</b>	<b>22/03/2023</b>
Total IgE (UI/mL)	602	167
IgE específica para <i>Apis</i> (kU/L)	0.09	0.01
IgE específica para <i>Polistes dominulus</i> (kU/L)	>100.00	25.10
IgE específica para rPol d 5 (kU/L)	4.02	1.67
IgE específica para <i>Vespula</i> (kU/L)	11.50	1.95
IgE específica para rVes v 1 (kU/L)	6.08	2.08
IgE específica para rVes v 5 (kU/L)	1.17	0.29
<b>Otras determinaciones</b>		
Triptasa basal	5.4 mcg/L	
Score REMA	-4	

conoce la patogénesis de las reacciones, aunque se han propuesto mecanismos tóxicos o inmunológicos no mediados por IgE. Este tipo de reacciones pueden coexistir con reacciones alérgicas mediadas por IgE.<sup>3-5</sup>

Dentro de las reacciones atípicas se han descrito cuadros similares a la enfermedad del suero, alteraciones hematológicas (vasculitis, púrpura de Schönlein-Henoch) o neurológicas (síndrome de Guillain-Barré).<sup>3-5</sup>

Las manifestaciones cutáneas incluyen dermograismo sintomático<sup>8</sup> y urticaria por frío.<sup>9-11</sup> Estos casos persisten con la clínica cutánea durante meses o años después de la picadura del himenóptero. La mayoría se asocian con reacción local o sistémica inmediata mediada por IgE luego de la picadura, con demostración de sensibilización en las pruebas cutáneas o de terminación de IgE específica.

Hasta el momento sólo existe un caso descrito de urticaria crónica por picadura de avispa, precedida por una reacción sistémica grado I de Müller, como sucedió en el caso aquí expuesto. En esta paciente se evidenció sensibilización a veneno de *Vespula spp* y se prescribió inmunoterapia con veneno, con desaparición de la urticaria después varios meses de tratamiento. Estos autores describen exacerbación de la urticaria luego de efectuar las pruebas cutáneas con veneno de vespidos y la administración de la inmunoterapia con veneno durante los primeros meses de tratamiento.<sup>7</sup>

A diferencia del caso de Dubiti y sus colaboradores,<sup>7</sup> nuestra paciente no mostró reaparición de la urticaria después de las pruebas cutáneas con extractos de veneno ni posterior administración de la inmunoterapia indicada.

## CONCLUSIÓN

El caso aquí expuesto combinó una reacción sistémica mediada por IgE luego de la picadura de avispa, seguida de urticaria crónica relacionada con el mismo desencadenante. El mecanismo por el que se produce la urticaria crónica es desconocido; sin embargo, es probable que la picadura de avispa haya desencadenado mecanismos inmunológicos dependientes o no de IgE.

Aunque las reacciones locales y sistémicas mediadas por IgE son las más frecuentes, es posible encontrar reacciones atípicas después de la picadura de himenópteros, y pueden coexistir con reacciones mediadas por IgE. Es importante dejar claro que este es el segundo caso publicado de urticaria crónica por picadura de himenópteros; sin embargo, es el primero con curación espontánea, porque en el previamente publicado se atribuye la desaparición de la urticaria a la administración de inmunoterapia con venenos.

## REFERENCIAS

1. Alfaya-Arias T, Soriano-Gómis V, Soto-Mera T, Vega-Castro A, et al. Key Issues in Hymenoptera Venom Allergy: An Update. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27 (1): 19-31. doi: 10.18176/jiaci.0123.
2. Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, et al. Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; 29 (3): 180-205. doi: 10.18176/jiaci.0310.
3. Robert E. Reisman. Unusual reactions to insect stings. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 355-358. doi: 10.1097/01.all.0000173782.35283.b6.
4. Mingomataj EC, Bakiri AH, Gunter J. Sturm. Unusual Reactions to Hymenoptera Stings: What Should we Keep in Mind? *Clinic Rev Allerg Immunol* 2014; 47: 91-99. doi: 10.1007/s12016-014-8434-y.
5. Castagnoli R, Giovannini M, Mori F, Barni S, et al. Unusual Reactions to Hymenoptera Stings: Current Knowledge and Unmet Needs in the Pediatric Population. *Front Med* 2021; 8: 717290. doi: 10.3389/fmed.2021.717290.
6. Zuberbier T, Bernstein JA, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria guidelines: What is new? *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150 (6): 1249-1255. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.004.
7. Dubini M, Pravettoni V, Rivolta F, Segatto G, et al. Remission of a case of multiple Hymenoptera stings-associated chronic urticaria during venom immunotherapy. *Clin Case Rep* 2021; 9: e04188. doi: 10.1002/ccr3.4188.
8. Marqués-Amat L. Dermografismo secundario a alergia a picadura de avispa. *Alergol Inmunol Clin* 2001; 16: 32-34.
9. Kalogeromitros D, Gregoriou S, Papaioannou D, Mousatou V, et al. Acquired primary cold contact urticaria after Hymenoptera sting. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 93-5. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01375.x.
10. Kutlu A, Aydin E, Goker K, Karabacak E, et al. Ozturk. Cold-induced urticaria with systemic reactions after hymenoptera sting lasting for 10 years. *Allergol Immunopathol* 2013; 41 (4): 283-284. doi: 10.1016/j.aller.2012.05.009.
11. Wong CG, Borici-Mazi R. Delayed-onset cold anaphylaxis after hymenoptera sting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 71-84. doi: 10.1016/j.anai.2012.05.004.