

## Consenso sobre dermatitis atópica para médicos de atención primaria

### Artículo original

#### Cost-effectiveness of budesonide-formoterol in maintenance therapy of asthma patients

*María C. Cano-Salas, José L. Miguel-Reyes, Erika C. López-Estrada, Jorge Salas-Hernández, Monserrat E. Arroyo-Rojas, Mauricio Castañeda-Valdivia, Monserrat Escobar-Preciado, Homero Garcés-Flores, Silvia Guzmán-Vázquez, Sergio R. García-García, Herman Soto-Molina*

### Consenso

#### Consenso de tratamiento de la dermatitis atópica en atención primaria: resolviendo mitos y leyendas a partir de la evidencia

*Jorge Sánchez, Claudia Arenas, Elizabeth García, Jaime Ocampo, Julián David Gaitán-Rozo, Otto Hamann, Edgardo Chapman, Ruth Ramírez, Tatiana Espinosa, Margarita Velásquez, Liliana Tamayo, Mauricio Torres-Pradilla, Jorge Leonardo Sánchez, Mauricio Guerrero-Román, Luis Felipe Ensina, José Ignacio Larco, Ivan Chérrez-Ojeda*

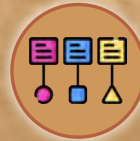
### Caso clínico

#### Síndrome de DiGeorge con delección 22q11.2 en un paciente de etnia Rarámuri

*Aleida Alelí Casillas-Ituarte, Claudia Elvira Peña-Varela, Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada, Luisa Berenise Gámez-González*



Diagnóstico



Clinimetrica



Manejo Tópico



Remisión Especialista

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



CMICA

ISSN: 0002-5151 / ISSN: 2448-9190

## **Enfoque y alcance**

Revista Alergia México (RAM) Órgano 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 Pediatría, 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 Espiritu 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 Alanís.



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

**Presidente**  
Dra. María Rivera

**Vicepresidente**  
Dra. Angélica Iturburu

**Secretario**  
Dr. Fernando Iduñate

**Secretario Suplente**  
Dr. Diego Betancourt

**Tesorero**  
Dra. María Dolores Mogica

**Tesorero Suplente**  
Dr. Roberto Torres

**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

[Olvidó su contraseña?](#)

**Accesar**



## -ACERCA DE LA PORTADA-

El tratamiento adecuado de la dermatitis atópica inicia con los médicos de atención primaria. El correcto diagnóstico, tratamiento y clasificación, de acuerdo con la gravedad, permite ofrecer la mejor terapia de forma temprana y considerar cuándo es necesario el envío de pacientes con el especialista.

**Breve descripción de la portada:** Dr. Jorge Mario Sánchez Caraballo.  
**Agradecimiento especial por la obtención de la imagen:** Dr. Jorge Mario Sánchez Caraballo) **y edición de la portada:** Index.

## Contenido / Content

### Artículos originales / Original articles

- 218 **Cost-effectiveness of budesonide-formoterol in maintenance therapy of asthma patients**  
*Costo-efectividad de budesonida-formoterol en el tratamiento de mantenimiento en pacientes con asma*  
María C. Cano-Salas, José L. Miguel-Reyes, Erika C. López-Estrada, Jorge Salas-Hernández, Monserrat E. Arroyo-Rojas, Mauricio Castañeda-Valdivia, Monserrat Escobar-Preciado, Homero Garcés-Flores, Silvia Guzmán-Vázquez, Sergio R. García-García, Herman Soto-Molina
- 229 **Prevalencia de bronquiectasias en pacientes con errores innatos de la inmunidad**  
*Prevalence of bronchiectasis in patients with inborn errors of immunity*  
Karla Korkowski-Uviña, Noemí Gómez-Hernández, Antonio Quintero-Ramos, Felipe de J. Contreras-Rodríguez, Margarita Ortega-Cisneros
- 234 **Prevalence and factors associated with sensitivity to methylisothiazolinone in individuals with suspected allergic contact dermatitis: A cross-sectional study**  
*Prevalencia y factores asociados con la sensibilidad a la metilisotiazolinona en individuos con sospecha de dermatitis alérgica por contacto: un estudio transversal*  
Paulo Eduardo Silva Belluco, Marcela Maria Birolim – Birolim, Maurício Domingues Ferreira, Júllia Eduarda Feijó Belluco
- 242 **Eliminación exitosa de la etiqueta de alergia a la penicilina en el ambulatorio del servicio de Alergia del Hospital Central del Instituto de Previsión Social (IPS)**  
*Successful removal of penicillin allergy label in a tertiary hospital in Paraguay*  
Silvio Espínola, Dory Mora, Camila Portillo, Pedro Piraino

### Consenso / Consensus

- 248 **Consenso de tratamiento de la dermatitis atópica en atención primaria: resolviendo mitos y leyendas a partir de la evidencia**  
*Consensus for the treatment of atopic dermatitis in primary care: resolving myths and legends based on evidence*  
Jorge Sánchez, Claudia Arenas, Elizabeth García, Jaime Ocampo, Julián David Gaitán-Rozo, Otto Hamann, Edgardo Chapman, Ruth Ramírez, Tatiana Espinosa, Margarita Velásquez, Liliana Tamayo, Mauricio Torres-Pradilla, Jorge Leonardo Sánchez, Mauricio Guerrero-Román, Luis Felipe Ensina, José Ignacio Larco, Ivan Chérrez-Ojeda

### Casos clínicos / Clinical cases

- 260 **Síndrome de DiGeorge con delección 22q11.2 en un paciente de etnia Rarámuri**  
*DiGeorge syndrome with 22q11.2 deletion in a patient of Rarámuri ethnicity*  
Aleida Alelí Casillas-Ituarte, Claudia Elvira Peña-Varela, Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada, Luisa Berenise Gámez-González
- 264 **Angioedema hereditario tipo 1, limitaciones de la terapia profiláctica con lanadelumab: a propósito de un caso**  
*Hereditary angioedema type 1, limitations for prophylactic therapy with Lanadelumab: Regarding a case*  
Martha Lizeth Fonseca-Becerra, Juan Sebastián Betancur-Castro, Leidy Camila Perilla-García
- 268 **Neutropenia congénita y enfermedad de injerto contra huésped aguda postrasplante en un lactante. Reporte de caso**  
*Congenital neutropenia and acute graft-versus-host disease in an infant. A case report*  
Cristian Jesús Huchim-Peña, Emiliano Catana-Gallegos, Nayibe Getsemaní Martín-Burgos, Jesús Esteban Ambrosio Pacheco-Sierra

# Contenido / Content

## Historia / History



- 272 **La vacunación en México, desde las expediciones del Dr. Francisco Javier de Balmis hasta el COVID-19 (SARS-CoV-2)**

*Vaccination in Mexico, from the expeditions of Dr. Francisco Javier de Balmis to COVID-19 (SARS-Cov-2)*

*Alejandro Hernández-Solís, Andrea Hernández-de la Torriente, Eliasib Mojica-Jaimes, Fryda Jareth Serna-Valle, Merari Velazquez-Gachuz*

# Cost-effectiveness of budesonide-formoterol in maintenance therapy of asthma patients

## Costo-efectividad de budesonida-formoterol en el tratamiento de mantenimiento en pacientes con asma

María C. Cano-Salas<sup>1</sup> , José L. Miguel-Reyes<sup>1</sup> , Erika C. López-Estrada<sup>1</sup>, Jorge Salas-Hernández<sup>1</sup>, Monserrat E. Arroyo-Rojas<sup>1</sup>, Mauricio Castañeda-Valdivia<sup>1</sup>, Monserrat Escobar-Preciado<sup>1</sup>, Homero Garcés-Flores<sup>2</sup>, Silvia Guzmán-Vázquez<sup>2</sup>, Sergio R. García-García<sup>2</sup>, Herman Soto-Molina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Mexico City, Mexico

<sup>2</sup> HS Pharmacoeconomic Research, Mexico City, Mexico

Reception date: 09/20/2023

Acceptance date: 08/15/2024

Publication date: 12/30/2024

\*Correspondence: María del Carmen Cano-Salas. carmencano09@gmail.com

### Abstract

**Objective:** to perform a cost-effectiveness analysis of asthma treatment with budesonide/formoterol against other treatment options used at Mexico's National Institute for Respiratory Diseases.

**Methods:** A complete economic evaluation of cost-effectiveness from a public health perspective, comparing the use of budesonide/formoterol as maintenance therapy with fluticasone/vilanterol in 103 female asthma patients managed at INER between 2015 and 2021.

**Results:** Average cost per patient was \$743.23 USD, \$733.36 USD for budesonide/formoterol and \$767.24 USD for fluticasone/vilanterol. Pharmacological treatment represented over 70% of management costs for both groups, followed by follow-up visits and exacerbation management costs. LABA-ICS represented the highest proportion of pharmacologic management costs with a statistically significant difference amongst groups with an incremental cost of \$80.17 USD for the fluticasone/vilanterol group. The budesonide/formoterol group showed an ICER of \$613.31 USD for reducing the proportion of patients experiencing exacerbations during follow-up. Considering the willingness to pay threshold based on one GDP per capita (\$10,902.98 USD in 2022), budesonide/formoterol represented a very cost-effective option.

**Conclusions:** The ICER favored budesonide/formoterol over fluticasone/vilanterol in terms of cost-effectiveness. A 5.5% reduction in patient exacerbations indicated decreased disease burden. While not statistically significant, fewer exacerbations per patient might still cut costs by lowering emergency visits and hospitalizations.

**Keywords:** Cost-effectiveness analysis; Asthma; Budesonide; Formoterol fumarate.

### Resumen

**Objetivo:** Estimar el costo-efectividad del tratamiento del asma con budesonida-formoterol vs otros protocolos prescritos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México.

**Métodos:** Se llevó a cabo la evaluación económica completa desde una perspectiva de salud pública, comparando budesonida-formoterol con fluticasona-vilanterol como terapias de mantenimiento en 103 pacientes asmáticos entre 2015 y 2021.

**Resultados:** El costo promedio por paciente fue de \$743.23 dólares; \$733.36 dólares para budesonida-formoterol y \$767.24 para fluticasona-vilanterol. En ambos grupos, más del 70% de los costos se destinaron al tratamiento farmacológico, seguido de las visitas de seguimiento y los costos de tratamiento por exacerbaciones. La mayor parte de los costos farmacológicos se debió a LABA-ICS, con una diferencia significativa de \$80.17 dólares más en el grupo de fluticasona-vilanterol. Para reducir la proporción de pacientes con exacerbaciones durante el seguimiento, budesonida-formoterol mostró un ICER de \$613.31 dólares. Considerando el umbral de disposición a pagar, según el PIB per cápita (\$10,902.98 USD en 2022), budesonida-formoterol resultó ser una opción altamente rentable.

**Conclusiones:** El tratamiento con budesonida-formoterol tuvo mayor costo-beneficio que fluticasona-vilanterol en pacientes con asma, con una reducción del 5.5% en exacerbaciones y, esto a su vez, puede disminuir los costos de atención en el servicio de Urgencias y las hospitalizaciones.

**Palabras clave:** Análisis de costo-efectividad; Asma; Budesonida; Fumarato de formoterol.



## INTRODUCTION

The estimated prevalence of asthma in the Mexican population is 17% and the direct annual costs of treatment range between 32 and 35 million dollars.<sup>1</sup> This disease represents one of the main causes for hospital visits, with a high rate of hospitalizations. Additionally, 70% of the costs of asthma management is due to uncontrolled asthma, which contributes to hospitalization costs, emergency room visits and deaths.<sup>2,3</sup>

International guidelines establish that asthma treatment includes the use of drugs that bring symptoms relief, such as beta androgenic agonists, systemic corticosteroids, and ipratropium bromide. Another aspect of treatment includes drugs that prevent the onset of symptoms, such as cromoglycate and nedocromil, inhaled corticoids, long acting  $\beta$ 2 agonist (LABA), theophylline, and leukotriene modifiers.<sup>2</sup>

In accordance with the Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines, asthma treatment can be divided in five steps based on disease severity: mild asthma for steps 1 and 2, where inhaled corticosteroids (ICS) such as budesonide, fluticasone, beclomethasone, mometasone, and ciclesonide are prescribed for teenagers and adults based on the needs and characteristics of each patient.<sup>4</sup> For moderate to severe asthma, steps 3 to 5 include the combination of ICS with LABA agents such as formoterol, vilanterol, indacaterol or salmeterol at the highest maintenance doses.<sup>4</sup>

Additionally, the National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) recommends the use of short-acting  $\beta$ 2 agonists (SABA) as needed for intermittent asthma in step 1. For persistent asthma, they recommend low daily doses of ICS and SABAs as required in step 2; daily ICS/formoterol and as needed in step 3 (low dose) and step 4 (high dose); a daily dose of ICS/LABA + LAMA and SABA as needed in step 5; and daily doses of ICS/LABA + oral systemic corticosteroids + SABA as required for Step 6.<sup>5</sup>

Specifically, budesonide has been used as an effective method of controlling asthma in a large range of patients, including children, and the use of formoterol has proven a capacity to rapidly control asthma symptoms and sustained control during the day or night. The combination of both products retains the individual benefits of each while improving treatment adherence.<sup>6-8</sup>

According to GINA, treatment results in exacerbations define management in primary care as:

Mild or moderate: patient speaks with full sentences, prefers to be seated or lying down, is not agitated, increase in respiratory frequency, 100 to 120 beats per minute (BPM), 90-95% O<sub>2</sub> saturation, PEF >50% or better.

Severe: speaks with isolated words, stays seated in a forward-leaning position, respiratory frequency, >30/min, use of accessory muscles, >120 bpm, O<sub>2</sub> saturation <90%, PEF  $\leq$ 50% or better. High-risk symptoms: confusion or somnolence.<sup>4</sup>

Some published evidence exists on the profitability of maintenance and symptom relief treatment with budesonide-formoterol in comparison with other asthma treatments.<sup>7,8</sup> However, there are no studies comparing profitability against other available treatment options in Mexico.

The aim of this study was to conduct a cost-effectiveness analysis of the treatment of asthma with budesonide-formoterol against other treatment options used at Mexico's National Institute for Respiratory Diseases (INER).

## METHODS

### Model

A decision tree was used to conduct an economic evaluation of cost-effectiveness on the use of budesonide-formoterol as maintenance therapy in comparison with fluticasone-vilanterol, where the model mapped proportion of patients with presence of exacerbations during a follow-up of one year, as shown in **Figure 1**.

### Study Population

The sample consisted of 103 female patients 18 year or older diagnosed with asthma and managed at INER during the period from 2015 to 2021, being this a subset from a larger cohort of patients attended as part of a specific institutional program focused on the analysis of women's health. We included subjects who attended at least five consecutive visits during a year, meaning that the sum of time between them amounts between 335 and 395 days, during which patients received the same treatment. Such criteria had the objective to homogenizing the study population and completing the necessary follow-up period to identify health results variation in relation to the number of visits and follow-up time.

### Comparators

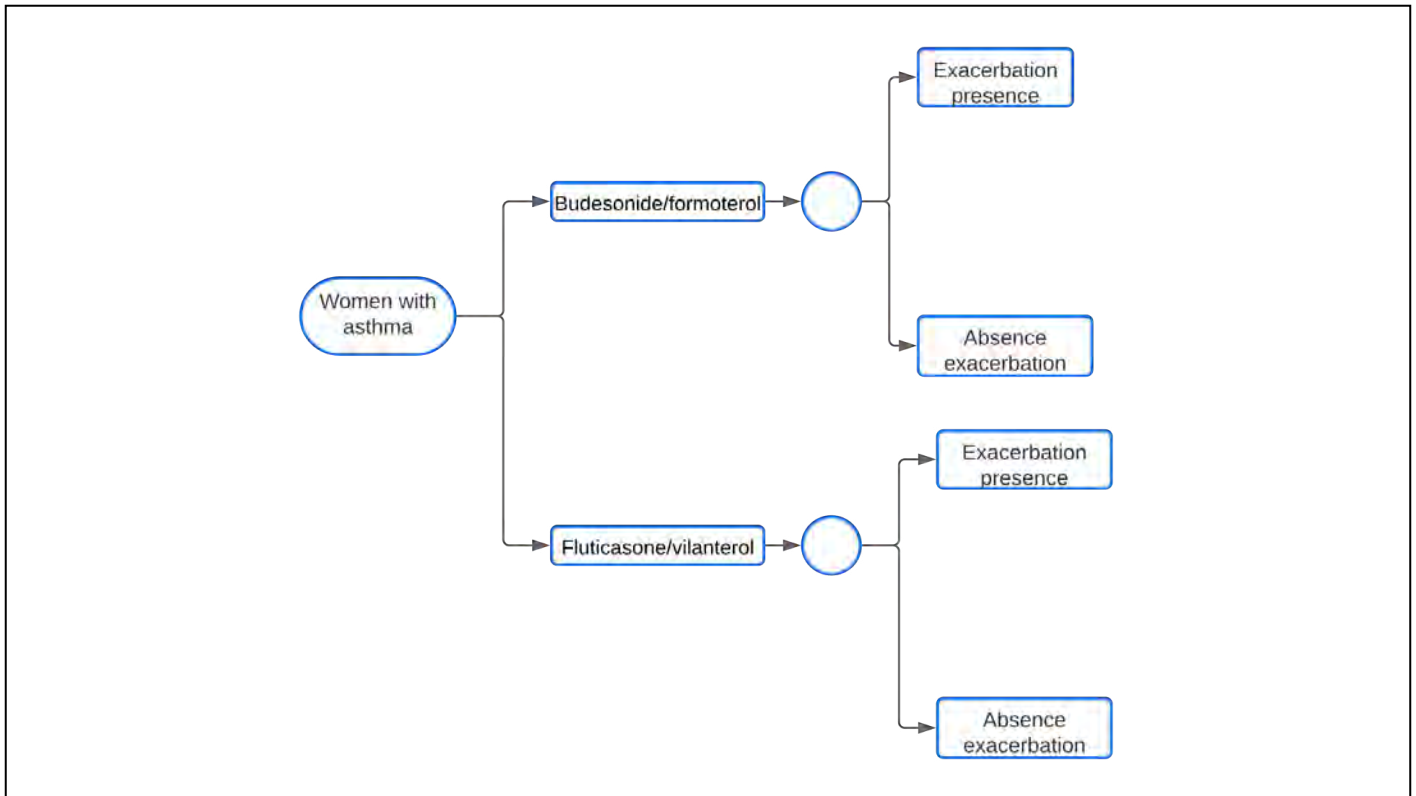
Patients had different treatment options during follow-up, including Budesonide-formoterol (n = 73), Fluticasone-vilanterol (n = 30) and Fluticasone-Salmeterol (n = 2). However, due to the low number of patients with Fluticasone-Salmeterol, we decided to include only patients treated with budesonide-formoterol and fluticasone-vilanterol for our cost-effectiveness analysis and descriptive analysis.

### Costs

Direct medical costs were quantified through a bottom-up micro-costing approach, considering follow-up visits, laboratory testing, pharmacological treatment and crisis or exacerbation management.

Follow-up visits included costs of first time and subsequent visits at INER, laboratory studies included those directly related to the disease, such as spirometry and determination of fractional exhaled nitric oxide (FeNO). Pharmacologic treatment included ICS-LABA medication, antileukotrienes, theophylline and biologic treatment. We calculated total medication for each patient by determining the number of days elapsed between visits, multiplied it by the prescribed daily dose of the allocated treatment, adding them up to obtain the total number of doses during follow-up time. Exacerbations or crisis management included ambulatory visits, emergency room admissions and hospitalizations.

The total cost for each concept was estimated by multiplying unitary costs provided by INER and IMSS (Mexican Social Security Institute) by the quantity of resources utilized and then annualized to consider variation of follow-up time for



**Figure 1.** Decision tree model for asthma exacerbation during follow-up

each patient. All costs are presented in US dollars (1 USD = 0.04971633 MXN) and based on unitary costs of 2023.

**Perspective, time horizon and discount rate**

As established in the Mexican Guideline for Economic Evaluation Conduction for the Basic Drug List and Product Catalog, the perspective adopted was from a health service provider, in this case the National Institute for Respiratory Diseases (INER), which is part of Mexico’s Public Health Sector.

The chosen time horizon of one year contributed to reducing the confusion factor derived from climatic conditions variation across the year. However, a longer time horizon was not appropriate due to heterogeneity of data. We did not apply discount rates due to the one-year time frame.

**Efficacy and evaluation of results**

We used the presence of exacerbations during follow-up period for effectiveness evaluation, as well as the average number of exacerbations for each group. We estimated the incremental cost-effectiveness rate (ICER) between budesonide-formoterol and fluticasone-vilanterol, comparing the ICER with the value of one gross domestic product (GDP) per capita. Such a comparison is in accordance with the World Health Organization’s statement that classifies interventions by ICERs lower as a GDP per capita as very cost-effective, those between one and three GDP per capita as cost-effective, and finally, those above three GDP per capita are not cost-effective. The ruling for final decision was the ICER that reflects the cost per unit of efficacy gained between the comparators. The cut-off values to evaluate the ICER align to the guideline for economic evaluations by Mexico’s General Health Council, considering as GDP per

capita for Mexico the amount of \$10,902.98 USD during the third trimester of 2022. This is the reference value utilized for the inclusion criteria for sanitary technologies into Mexico’s public health system.<sup>9</sup> **Table 1**

**Sensitivity analysis**

Variations in efficacy outcomes and costs were explored through univariate deterministic and probabilistic sensitivity analysis.

**RESULTS**

**Patient characteristics, exacerbations, cost per patient and ICER**

Based on the established criteria, we found 103 patients whose treatment during the follow-up period was as follows: 73 received budesonide-formoterol and 30 were treated with

**Table 1.** Cost effectiveness based on estimated ICER and GDP per capita.

IF	THEN
0 < ICER ≤ 1 GPD per capita (\$ 10,902.98 USD)	Very Cost Effective
1 < ICER ≤ 3 GPD per capita (\$ 32,708.93 USD)	Cost Effective
ICER > 3 GPD per capita (\$32,708.93 USD)	Not Cost Effective

fluticasone-vilanterol, another intervention (Fluticasone-salmeterol) represented less than 1% of patients and was excluded from the analysis.

Baseline characteristics (Table II) showed an age average of 57 years; 56 for the budesonide-formoterol (B/F) and 60 for the fluticasone-vilanterol (F/V) group, with no significant difference among the groups. The average weight was 66 kgs., with a 6 kgs difference among treatment groups (IC95% 2-11,  $p = 0.01$ ), while the sample's average BMI was 29, being larger for the F/V group with no statistical significance.

Socioeconomic status analysis showed that 83% of the sample belonged to the low and medium levels and highlighting that 50% of the patients in the F/V group was in the low level. Main occupation was homemaking (82.5%) followed up by employee (16.5%) and finally students, with no significant difference among groups. When asked about pets with hair or feathers, 54.4% of patients mentioned owning one.

Regarding comorbidities, we observed that 1 in 3 patients had allergic rhinitis, 19% had hypertension, and 16% had diabetes. One patient mentioned being diagnosed with Samter's Triad, and no patients reported a diagnosis of atopic dermatitis. No statistically significant differences were found on this subject. **Table 2**

### Use of resources

Regarding resource allocation (**Table 3**), we found both groups presented with exacerbation episodes or required crisis management. Ambulatory management was provided in 20% of the F/V group and 14% of the B/F group. Close to 7% of both groups required an emergency ward visit. None of the patients of either group required hospitalization due to exacerbations during the follow-up period.

Laboratory findings showed that spirometry tests were performed in all these events, while FeNO was only required during follow-up of 10% of patients in the B/F group and

**Table 2.** Baseline characteristics by treatment group.

Characteristics	Total (n = 103)	Budesonide-formoterol (n = 73)	Fluticasone-vilanterol (n = 30)	p
Age (mean (SD))	56.99 (13.22)	55.76 (13.16)	60.47 (13.02)	0.134
Weight (median [IQR])	66.00 [59.00, 74.50]	64.00 [58.00, 73.00]	69.00 [64.00, 79.25]	0.011
Height (mean (SD))	151.17 (6.41)	150.49 (6.17)	152.80 (6.81)	0.097
BMI (median [IQR])	28.83 [25.74, 32.59]	27.97 [25.30, 32.31]	30.45 [28.00, 33.31]	0.065
Socioeconomic Level n (%)				0.743
Low	44 (42.7)	29 (39.7)	15 (50.0)	
Medium	42 (40.8)	31 (42.5)	11 (36.7)	
High	16 (15.5)	12 (16.4)	4 (13.3)	
No data	1 (1.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	
Occupation n (%)				0.41
Student	1 (1.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	
Homemaker	85 (82.5)	58 (79.5)	27 (90.0)	
Employee	17 (16.5)	14 (19.2)	3 (10.0)	
Pets with fur or feathers n (%)	56 (54.4)	43 (58.9)	13 (43.3)	0.221

...continuation table 2.

Characteristics	Total (n = 103)	Budesonide-formoterol (n = 73)	Fluticasone-vilanterol (n = 30)	p
Comorbidities				
Allergic rhinitis n (%)	34 (33.0)	22 (30.1)	12 (40.0)	0.461
Hypertension n (%)	20 (19.4)	15 (20.5)	5 (16.7)	0.858
Diabetes Mellitus 2 n (%)	16 (15.5)	15 (20.5)	1 (3.3)	0.058
SAMTER n (%)	1 (1.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1
Atopic dermatitis n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA

7% of the F/V group. Regarding pharmacological treatment, there was no statistically significant difference, but 67% of patients in the F/V required the addition of antileukotriene treatment (montelukast) versus 59% in the B/F group, where all other treatment additions were more predominant.

**Table 3**

Cost analysis showed an average cost per patient was \$743.23 USD (SD \$279.31 USD), slightly lower for the B/F

group with \$733.36 USD (D.E. \$318.72 USD) vs F/V (\$767.24 USD), with no statistical significance (IC95% 11.45-145.25, p = 0.026). Pharmacological treatment represents most of the estimated management costs (71% and 74% for B/V and F/V respectively) followed by the cost of follow-up visits (B/F:12%, F/V:11%) and finally the costs associated to exacerbation or crisis management, with 3% for B/F and 2% for F/V. For the case of pharmacological treatment, LABA-ICS represented the highest proportion of the costs,

**Table 3.** Treatment resources utilization.

Intervention	Total (n = 103)	Budesonide-formoterol (n = 73)	Fluticasone-vilanterol (n = 30)	p
Follow-up visits n (%)	103 (100.0)	73 (100.0)	30 (100.0)	NA
(mean (SD))	3.75 (0.57)	3.75 (0.60)	3.73 (0.52)	0.872
Crisis management				
Ambulatory n (%)	16 (15.5)	10 (13.7)	6 (20.0)	0.615
(mean (SD))	0.16 (0.36)	0.14 (0.35)	0.20 (0.41)	0.427
Emergency visit n (%)	7 (6.8)	5 (6.8)	2 (6.7)	1
(mean (SD))	0.10 (0.41)	0.11 (0.46)	0.07 (0.25)	0.63
Hospitalization n (%)	103 (100.0)	73 (100.0)	30 (100.0)	-
(mean (SD))	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	-

...continuation table 3.

Intervention	Total (n = 103)	Budesonide-formoterol (n = 73)	Fluticasone-vilanterol (n = 30)	p
Laboratory testing				
Spirometry n (%)	103 (100.0)	73 (100.0)	30 (100.0)	-
(mean (SD))	4.00 (0.00)	4.00 (0.00)	4.00 (0.00)	-
FeNO n (%)	9 (8.7)	7 (9.6)	2 (6.7)	0.926
(mean (SD))	0.09 (0.28)	0.10 (0.30)	0.07 (0.25)	0.637
Pharmacologic treatment				
ICS-LABA n (%)	103 (100.0)	73 (100.0)	30 (100.0)	NA
Antileukotrienes n (%)	63 (61.2)	43 (58.9)	20 (66.7)	0.609
Theophylline n (%)	8 (7.8)	5 (6.8)	3 (10.0)	0.891
Acetylcysteine n (%)	1 (1.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1
Systemic steroids n (%)	2 (1.9)	2 (2.7)	0 (0.0)	0.897
Biologics n (%)	1 (1.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1
LAMA n (%)	12 (11.7)	9 (12.3)	3 (10.0)	1

and we found a statistically significant difference among the groups with an incremental cost of \$80.17 for the F/V group in comparison to the B/F group. **Table 4**

The proportion of patients who presented with exacerbation episodes during follow-up, was 18% for the B/F group and 23% for F/V, with the average number of exacerbations per year was 0.25 and 0.27 for the B/F and F/V groups respec-

tively. Neither of these differences was statistically significant ( $p = 0.71$  and  $p = 0.87$ ).

### ICER

For the effectiveness assessment of reduction of the proportion of patients who present exacerbations during follow-up, the ICER for the B/F group vs F/V was \$613.31

**Table 4.** Annual costs by treatment group (average (SD) in USD

Intervention	Total (n = 103)	Budesonide-formoterol (n = 73)	Fluticasone-vilanterol (n = 30)	p
Follow-up visit	87.44 (13.77)	87.61 (14.31)	87.03 (12.59)	0.849
Crisis management	19.75 (69.15)	21.33 (76.92)	15.88 (45.94)	0.718
Ambulatory	3.61 (8.48)	3.19 (8.07)	4.65 (9.47)	0.429



...continuation table 4.

Intervention	Total (n = 103)	Budesonide-formoterol (n = 73)	Fluticasone-vilanterol (n = 30)	p
Emergency visit	16.13 (67.78)	18.15 (75.88)	11.23 (42.76)	0.64
Hospitalization	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	NaN
Laboratory studies	98.98 (18.80)	99.53 (19.25)	97.64 (17.88)	0.645
Spirometry	93.19 (4.16)	93.23 (4.25)	93.11 (4.01)	0.903
FeNO	5.79 (18.81)	6.31 (19.51)	4.53 (17.23)	0.665
Pharmacologic treatment	532.76 (253.54)	518.87 (285.07)	566.57 (150.59)	0.388
ICS-LABA	407.18 (94.35)	383.83 (87.85)	464.00 (86.23)	<0.001
Antileukotrienes	91.05 (90.73)	91.39 (94.93)	90.21 (81.12)	0.953
Theophylline	2.55 (9.27)	2.47 (9.51)	2.73 (8.82)	0.896
Acetylcysteine	0.24 (2.47)	0.34 (2.93)	0.00 (0.00)	0.524
Systemic steroids	0.36 (2.76)	0.51 (3.27)	0.00 (0.00)	0.398
Biologics	17.63 (178.89)	24.87 (212.49)	0.00 (0.00)	0.524
LAMA	13.76 (42.46)	15.46 (46.33)	9.62 (31.44)	0.529
Total	743.23 (279.31)	733.36 (318.72)	767.24 (146.08)	0.578

USD, which, considering the willingness to pay threshold based on one GDP per capita (\$10,902.98 USD in 2022) the B/F combination represents a very cost-effective option. **Table 5** Sensibility analysis for proportions of patient with exacerbation showed that a decreased effectiveness (5%) and cost (10%) values for B/F showed big impact in the ICER results, as well as an increase of 5% and 10% effectiveness and cost values for F/V. For the number of exacerbations, a 10% increased B/F effectiveness value and 10% decreased effectiveness value for F/V had the biggest impact on ICER (**Figure 2**). Probabilistic analysis resulted in a uniform distribution around the origin, with ICERs being very cost-effective in about 24% and 25% of the cases for the proportion of patients with no exacerbation and the mean number of exacerbations, respectively. **Figure 3**

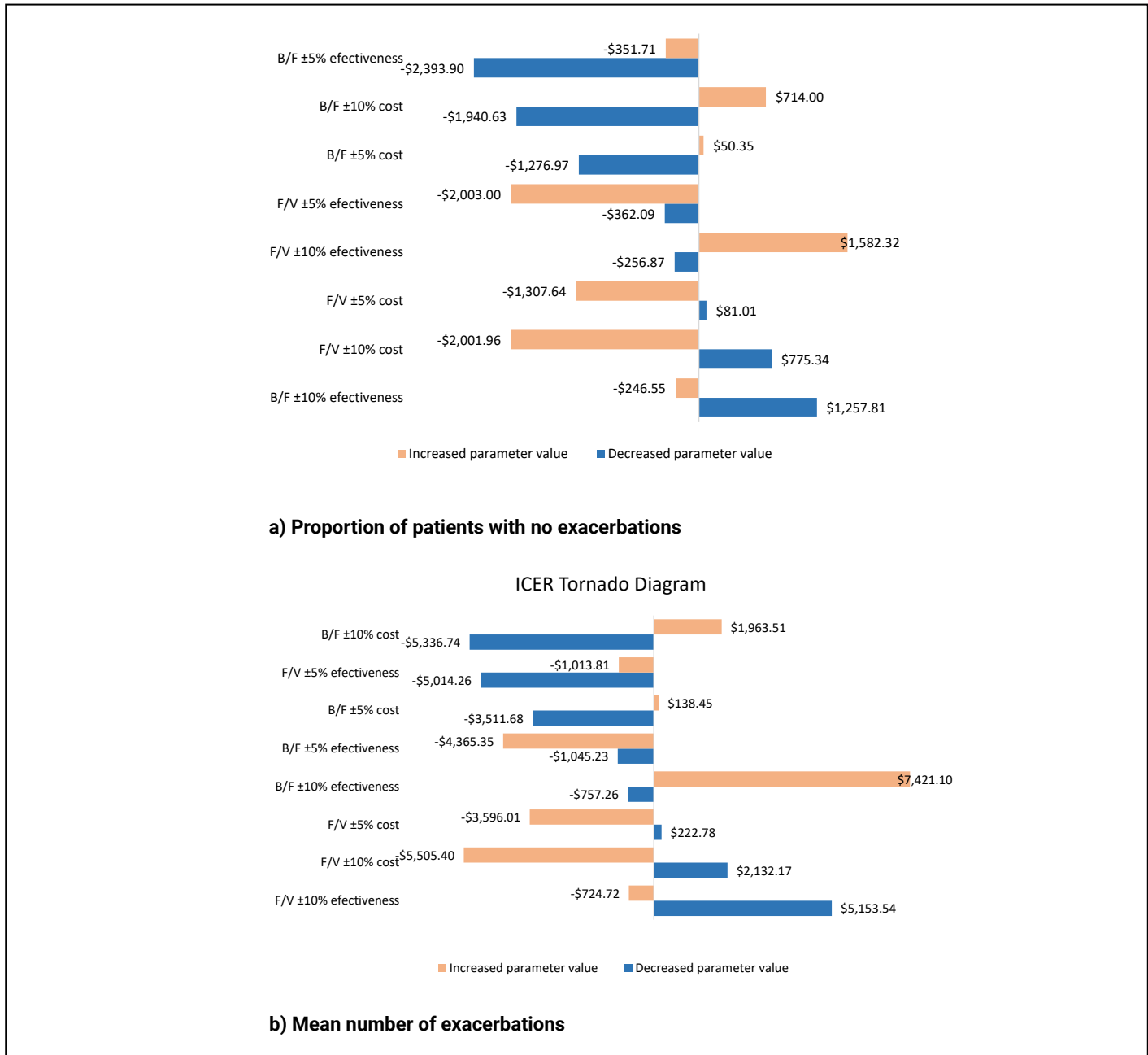
## DISCUSSION

Asthma is a widespread chronic airway disease with a variable evolution, where exacerbation prevention is one of the main goals of long-term treatment established in different guidelines.

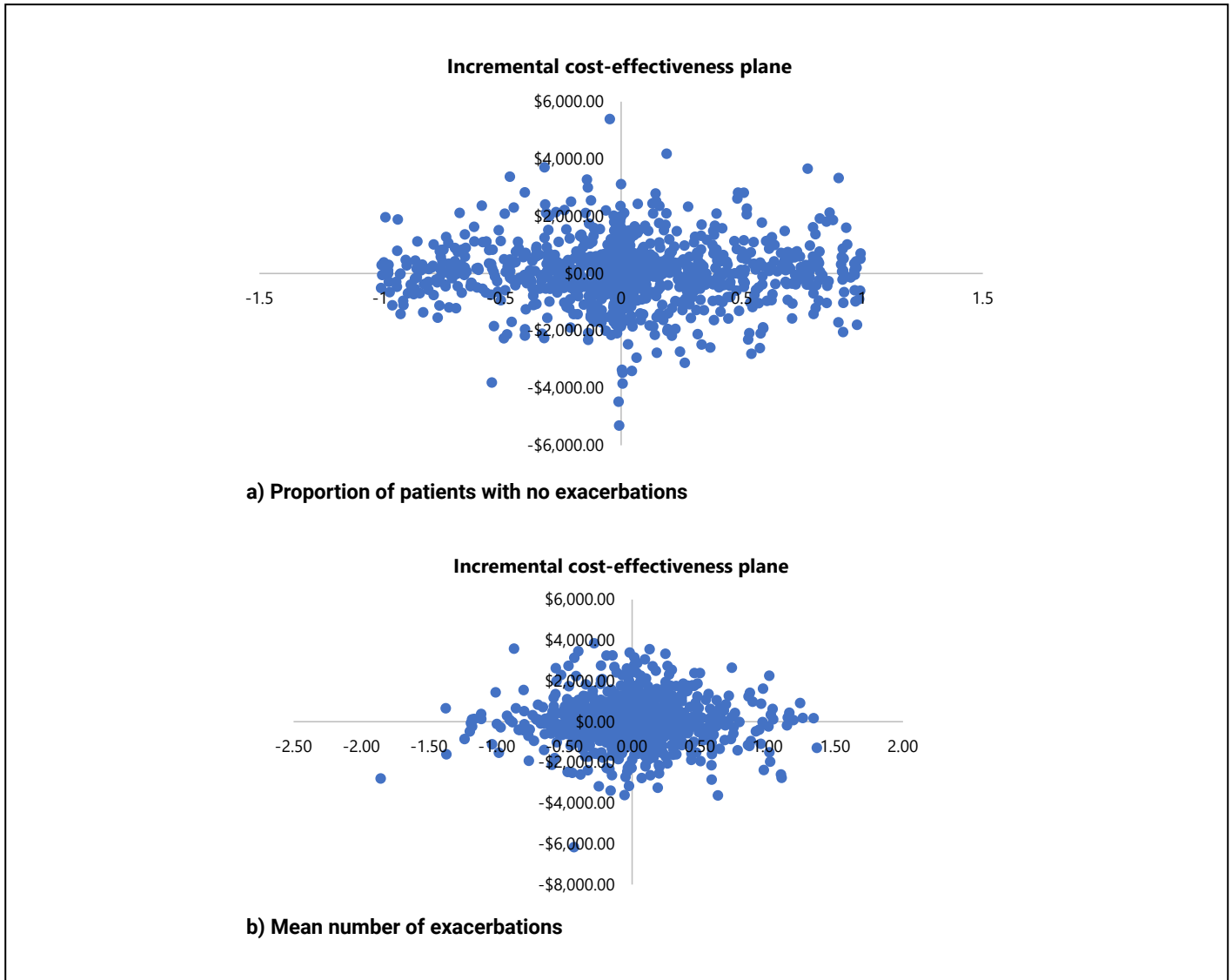
Exacerbation episodes are characterized by a worsening of symptoms and the associated breathing difficulties result in a burden that affects quality of life and signify an increase in medical resources' expenditure, affecting both the patient and the health system, where studies have estimated that expenditure in patients who present exacerbation episodes doubles the necessary resources in patients without exacerbations.<sup>10-12</sup>

**Table 5.** Incremental Cost-Effectiveness analysis evaluating effectiveness as the reduction in patient proportion that present exacerbation episodes (USD costs)

Effectiveness assessment	Treatment	Cost	Incremental cost	Effectiveness	Incremental effectiveness	RCEI
Patients with exacerbations	Budesonide formoterol	\$ 733.36		0.18		
	Fluticasone vilanterol	\$ 767.24	\$ 33.89	0.23	0.06	\$ 613.31
Number of exacerbations	Budesonide formoterol	\$ 733.36		0.25		
	Fluticasone vilanterol	\$ 767.24	\$ 33.89	0.27	0.02	<b>\$1,686.61</b>



**Figure 2.** Univariate deterministic sensibility analysis; a) proportion of patients with no exacerbation and b) mean number of exacerbations.



**Figure 3.** Cost-effectiveness plane: a) proportion of patients with no exacerbation and b) mean number of exacerbations.

There are currently different ICS-LABA combinations available for asthma management with different property profiles, but the combination treatment strategies were found to be the most effective intervention for the prevention of asthma exacerbations in a systematic review and network meta-analysis.<sup>10</sup>

The two combinations here studied have had their clinical efficacy compared in different studies, including a mixed treatment comparison where both treatments were comparable in terms of lung function and quality of life, but exacerbation results were inconclusive.<sup>13</sup>

Another comparison of early effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone furoate/vilanterol for asthma patients requiring step-up from inhaled corticosteroid monotherapy found that both groups showed improvement in airway inflammation, pulmonary function and symptoms from baseline to 2 weeks. From 2 to 4 weeks, the budesonide/formoterol group exhibited continuous improvement in most measured parameters, while the fluticasone/vilanterol patients reached a plateau in their improvement. Additionally, the

budesonide formoterol patients showed significant FeNO improvement as well as in IOS parameters (resonance frequency and integrated area of low frequency reactance) and in the Asthma Control Questionnaire score versus the FF/VI group by week 4.<sup>14</sup>

On the subject of cost-effectiveness, there are no similar comparisons between these two treatments, but an analysis of budesonide/formoterol against fluticasone monotherapy in moderate-persistent asthma with data from Germany, Greece, Israel, The Netherlands, Portugal, and South Africa found that the single inhaler combination of budesonide/formoterol was both most effective than fluticasone alone, and cost-neutral, with a possibility of it being cost-effective in some countries.<sup>15</sup>

Other economic analysis has found the combination of budesonide/formoterol in separate inhalers as cost-effective when compared with budesonide monotherapy and the single inhaler combination was also found to be cost-saving against the same regimen in separate inhalers.<sup>16-18</sup>

Our findings show that the combination treatment of budesonide and formoterol was a very cost-effective option

when compared with the combination of fluticasone with vilanterol in adult female patients with asthma over a 1-year time horizon from a Mexican public health perspective. Probabilistic sensibility analysis showed this happened in 25% of the simulated cases.

Amongst the limitations of the present study, we must mention the retrospective nature of our analysis, the heterogeneity of the assigned treatments during visits that made it necessary to apply strict criteria to homogenize our study sample, which may have resulted in similar probabilities of presenting an exacerbation for both groups. The database did not include patients with hospitalizations, which may prove an underestimation of the resources utilized.

Another point we must bring forward is that the present analysis did not include indirect costs into consideration, precluding us from estimating the economic impact of these costs, or adopting a social perspective as required by the guidelines for economic evaluation provided by Mexico's General Health Council.

Still, the present study results provide helpful information on the decision process for asthma management, where the cost-effectiveness of a combination within a strategy that has been found the most effective in exacerbation management, might be decisive element during treatment selection from a public health perspective.

## Highlights

- Asthma is a widespread chronic airway disease with a variable evolution where exacerbations represent an important burden that affects quality of life and increases medical resources' expenditure, placing exacerbation prevention as one of the main goals of long-term treatment where ICS-LABA combinations are very effective interventions.
- The ICER by effectiveness unit for budesonide/formoterol was very cost-effective in comparison with fluticasone/vilanterol. The 5.5% difference of patients that presented exacerbation during the follow-up period represents a decrease in the burden of the disease. Likewise, there was a reduction in the number of exacerbations per patient, which was not statistically significant but may represent a source for cost saving by reducing emergency visits and hospitalizations.
- Our study results provide helpful information on the decision process for asthma management where the cost-effectiveness of a combination within a strategy that has been found the most effective in exacerbation management, might be decisive element during treatment selection from a public health perspective.

## CONCLUSIONS

The ICER by effectiveness unit for B/F is very cost-effective in comparison with F/V. The clinical difference lies in the percentage of patients that presented with exacerbation episodes during the follow/up period of one year of 5.5%, which represents a decrease in the burden of the disease. Likewise, there was a reduction in the average number of exacerbations per patient. Both outcomes were not statistically significant in the present analysis, but may represent

a substantial source of cost saving by a reduction in emergency ward admissions or hospitalizations.

## Funding

The review and publication of this article was financed by AstraZeneca México.

## Conflicts of interest

María C. Cano Salas, Erika C. López Estrada, Jorge Salas-Hernández, Monserrat E. Arroyo-Rojas, Mauricio Castañeda-Valdivia and Monserrat Escobar-Preciado declare no conflict of interest for the present study. Silvia Guzmán Vázquez, Sergio Ricardo García-García, Herman Soto Molina and Homero Garcés-Flores declare a paid work relationship with HS Pharmacoeconomic Studies.

José L. Miguel-Reyes. Consultant and Speaker: AstraZeneca, Glaxo Smith Klein, Boehringer Ingelheim y Sanofi. Speaker: Bayer.

## REFERENCES

1. Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J. Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios. *Rev Alerg Mex.* 2017; 64: 188-197.
2. Rely K, McQuire SE, Alexandre PK, Escudero GS. Costo-efectividad del tratamiento de salmeterol/fluticasona en comparación con leucotrieno montelukast para el control del asma infantil *Value Health.* 2011; 14: S43-S47.
3. Domínguez-Ortega J, Phillips-Anglés E, Barranco P, Quirce S. Cost-effectiveness of asthma therapy: a comprehensive review. *J Asthma.* 2015; 52: 529-537.
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2022. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
5. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC), Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Brooks EG, Bryant-Stephens T, DiMango E, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Apr; 147:1528-1530]. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146: 1217-1270.
6. Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpiñá M, et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J.* 2001; 18: 262-268.
7. Tamminen K, Laine J, Soini E, Martikainen J, et al. Cost-effectiveness analysis of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus fixed combination treatments for asthma in Finland. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 3453-3461.
8. Cisneros C, Quiralte J, Capel M, Casado MA, et al. Análisis coste-efectividad de budesonida/formoterol en el tratamiento de mantenimiento y a demanda (Symbicort SMART®) frente a salmeterol/fluticasona más terbutalina, en el tratamiento del asma persistente en España. *Pharmacoecon. Span. Res. Artic.* 2010; 7: 163-175.
9. Consejo de Salubridad General. Guía de Evaluación de Insumos para la Salud [Internet]. México; 2023. [http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/guias/insumos\\_salud/GEI\\_Enero\\_2023.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/guias/insumos_salud/GEI_Enero_2023.pdf)
10. Loymans RJ, Gemperli A, Cohen J, Rubinstein SM, et al. Comparative effectiveness of long term drug treatment strategies to prevent asthma exacerbations: network meta-analysis. *BMJ.* 2014; 348: g3009.

11. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1165-74.
12. Ivanova JI, Bergman R, Birnbaum HG, Colice GL, et al. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 1229-35
13. Svedäter H, Styne G, Wex J, Frith L, et al. Once-daily fluticasone furoate/vilanterol versus twice daily combination therapies in asthma-mixed treatment comparisons of clinical efficacy. *Asthma Res Pract*. 2016; 2: 4.
14. Hozawa S, Terada M, Haruta Y, Hozawa M. Comparison of early effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone furoate/vilanterol for asthma patients requiring step-up from inhaled corticosteroid monotherapy. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016; 37: 15-23.
15. Ericsson K, Bantje TA, Huber RM, Borg S, et al. Cost-effectiveness analysis of budesonide/formoterol compared with fluticasone in moderate-persistent asthma. *Respir Med*. 2006; 100: 586-594.
16. Andersson F, Stahl E, Barnes PJ, Löfdahl CG, et al. Adding formoterol to budesonide in moderate asthma—health economic results from the FACET study. *Respir Med*. 2001; 95: 505-512.
17. Jönsson BG, Berggren FE, Svensson K, O'Byrne PM. Budesonide and formoterol in mild persistent asthma compared with doubling the dose of budesonide - a cost-effectiveness analysis. *Eur Respir J* 2001; 16 (Suppl 31): 3487.
18. Rosenhall L, Borg S, Andersson F, Ericsson K. Budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort) reduces healthcare costs compared with separate inhalers in the treatment of asthma over 12 months. *Int J Clin Pract*. 2003; 57: 662-667.



# Prevalencia de bronquiectasias en pacientes con errores innatos de la inmunidad

## Prevalence of bronchiectasis in patients with inborn errors of immunity

Karla Korkowski-Uviña<sup>1\*</sup> , Noemí Gómez-Hernández<sup>1</sup> , Antonio Quintero-Ramos<sup>2</sup> , Felipe de J. Contreras-Rodríguez<sup>3</sup> , Margarita Ortega-Cisneros<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital General Regional No. 180, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

<sup>2</sup> Unidad de Investigación Biomédica 02, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

<sup>3</sup> Departamento de Neumología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

<sup>4</sup> Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Guadalajara, México

Fecha de recepción: 12/12/2023

Fecha de aceptación: 15/08/2024

Fecha de publicación: 30/12/2024

\*Correspondencia: Karla Korkowski Uviña. drakarla\_korkowski@hotmail.com

## Resumen

**Objetivos:** Establecer la prevalencia de bronquiectasias, correlacionar la dosis de inmunoglobulina IgG por vía intravenosa o subcutánea y estimar las concentraciones de IgG sérica con el puntaje total de la escala de Bhalla y la gravedad de las bronquiectasias, además de asociar los valores de IgG sérica con los procesos infecciosos pulmonares en pacientes con diagnóstico de errores innatos de la inmunidad.

**Métodos:** Estudio descriptivo, observacional y transversal, llevado a cabo en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de errores innatos de la inmunidad. Se revisaron los expedientes clínicos y las tomografías computadas de cada caso.

**Resultados:** Se registraron 38 pacientes con diagnóstico de errores innatos de la inmunidad. La prevalencia de bronquiectasia fue del 36.8%. Respecto a la correlación de los procesos infecciosos pulmonares con concentraciones de IgG sérica, se encontró diferencia en los pacientes entre los años 2020 y 2022 ( $p = 0.002, 0.054$  y  $0.030$ , respectivamente). Al efectuar la correlación de severidad de bronquiectasias, el puntaje total de escala de Bhalla, las dosis de inmunoglobulina IgG (intravenosa o subcutánea) y las concentraciones séricas de IgG, mediante la prueba Rho de Spearman, se encontró significación estadística.

**Conclusión:** Es importante solicitar estudios de tomografía de tórax cada 3 a 4 años en pacientes con errores innatos de la inmunidad para detectar oportunamente bronquiectasias, instaurar un tratamiento temprano y mejorar la calidad de vida y las tasas de supervivencia de los pacientes, y con ello disminuir los costos hospitalarios.

**Palabras clave:** Bronquiectasias; IgG, Escala de Bhalla; Errores innatos de la inmunidad; Calidad de vida.

## Abstract

**Objective:** To establish the prevalence of bronchiectasis, correlate the IgG IV or SC immunoglobulin dose and serum IgG levels with the total Bhalla score and the severity of bronchiectasis and associate serum IgG levels with the development of pulmonary infectious processes in patients with diagnosis of innate errors of immunity.

**Methods:** A descriptive, observational, cross-sectional study with patients over 18 years of age diagnosed with IBD. Clinical records and computed axial tomography were reviewed.

**Results:** 38 patients with IBD were included, where the prevalence of bronchiectasis was 36.8%. (Regarding the correlation of pulmonary infectious processes with serum IgG levels, a difference was found in patients from 2020 to 2022 ( $p = 0.002, 0.054, 0.030$  respectively)). The correlation of severity of bronchiectasis, total score of Bhalla scale, IgG IV or SC immunoglobulin dose and serum IgG levels by Spearman's Rho test I were found to be significantly correlated.

**Conclusion:** It is important to perform chest tomography studies every 3-4 years in patients with IBD to detect timely bronchiectasis, initiate treatment in time, improving patients' quality of life and survival rates, and reducing hospital costs.

**Keywords:** Bronchiectasis; IgG, Bhalla score; Inborn errors of immunity; Quality of life.

## ANTECEDENTES

Los errores innatos de la inmunidad, también llamadas inmunodeficiencias primarias, son enfermedades hereditarias generalmente causadas por alteraciones monogénicas de la línea germinal, que resulta en pérdida o ganancia de la función de una proteína. Estos defectos genéticos desencadenan alteraciones en los mecanismos de defensa mediados por los componentes de la inmunidad innata y adaptativa. La incidencia global de los errores innatos de la inmunidad se ha estimado en 1:10,000 nacimientos,<sup>1</sup> y comprenden un grupo heterogéneo de más de 406 trastornos, con 430 defectos genéticos diferentes. Se dividen principalmente en 10 grupos diferentes, dependiendo del fenotipo clínico e inmunológico;<sup>2</sup> sin embargo, hasta la fecha se desconoce la prevalencia específica de este tipo de alteraciones en Jalisco. Las estimaciones recientes sugieren 52 casos por cada 100,000 habitantes en todo el mundo,<sup>3</sup> pero en México existe escasa información al respecto. Las bronquiectasias son complicaciones producidas por los errores innatos de la inmunidad, y se definen como una dilatación bronquial, con uno o más de los siguientes criterios: índice bronquioarterial >1 cm, ausencia de adelgazamiento en la periferia, visibilidad del bronquio a 1 cm de la pleura costal o contacto con la pleura mediastinal.<sup>4</sup> Desde el punto de vista clínico, es un síndrome caracterizado por tos crónica, producción de esputo e infecciones respiratorias recurrentes, debido al inadecuado aclaramiento de los agentes patógenos y moco, lo que provoca inflamación persistente e infecciones, con subsiguiente reducción de la calidad de vida.<sup>5</sup> Los pacientes con deficiencia de anticuerpos tienen mayor riesgo de bronquiectasias, porque son sensibles a las infecciones y tienen respuesta inflamatoria anormal. Las inmunodeficiencias primarias, o errores innatos de la inmunidad, suponen del 12-34% de las bronquiectasias no asociadas con fibrosis quística.<sup>6</sup> En pacientes adultos con bronquiectasias, la mortalidad ajustada por edad es dos veces más alta que la de la población en general. Los pacientes con bronquiectasias manifiestan exacerbaciones frecuentes, con riesgo de insuficiencia respiratoria, incluso en 30 a 36% de los casos.<sup>7</sup> Debido a la alta morbilidad y mortalidad, además de la repercusión negativa en la calidad de vida, es importante su identificación, para iniciar el tratamiento o establecer medidas generales para disminuir o controlar los síntomas.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue: establecer la prevalencia de bronquiectasias, correlacionar la dosis de inmunoglobulina IgG por vía intravenosa o subcutánea y estimar las concentraciones de IgG sérica con el puntaje total de la escala de Bhalla y la gravedad de las bronquiectasias, además de asociar los valores de IgG sérica con los procesos infecciosos pulmonares en pacientes con diagnóstico de errores innatos de la inmunidad.

## MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo, llevado a cabo en derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, mayores de 18 años, atendidos en el Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, mediante muestreo no probabilístico, con algún diagnóstico de

error innato de la inmunidad, y que contaron con tomografía computarizada, medición de IgG sérica, expediente clínico completo y que recibieran tratamiento con sustitución de inmunoglobulina G humana, que acudieron a la consulta externa entre enero de 2020 a enero 2023.

La cantidad de pacientes a incluir en el estudio se determinó mediante la estimación de proporciones en poblaciones infinitas, intervalo de confianza del 95% bilateral y error de precisión del 3%, con un total de 38 individuos.

La información de los datos sociodemográficos y clínicos se obtuvieron mediante la revisión del expediente clínico electrónico y evaluación de las tomografías computadas del sistema de imagen, con la intención de determinar las características de las bronquiectasias y calcular el puntaje total de la escala de severidad de bronquiectasias de Bhalla.<sup>8</sup> Para ello, la puntuación global es de 25, que corresponde al menor daño pulmonar y 0 puntos supone un mayor daño. Para determinar la severidad, según la escala de Bhalla, se calculó el diámetro de la luz bronquial contra el diámetro del vaso adyacente, y se divide en 3 categorías: leve (1 punto), moderado (2 puntos), grave (3 puntos).

En cuanto a las variables cuantitativas, los datos se estimaron con promedio  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana (percentiles 25 a 75%), las variables nominales en número o porcentaje. Para evaluar la asociación de variables se utilizaron las pruebas de Correlación de Spearman o de Pearson, dependiendo de la distribución de los datos. Se consideró significativo el valor de  $p < 0.05$ . Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS v22.

## Responsabilidades éticas

Este estudio cumple con los principios de equidad, justicia e imparcialidad de acuerdo con las directrices del Informe Belmont. Se realizó de acuerdo con el código de Nuremberg y Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial sobre Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos, en su última actualización en octubre de 2013. Además, se procedió de acuerdo con la Ley General de Salud, Capítulo 1, artículo 17 y el Reglamento del IMSS corresponde a categoría I, clasificándose en un estudio sin riesgo para el paciente. Número de Registro Institucional ante el Comité Local de Investigación en Salud 1301: R-2023-1301-149.

## RESULTADOS

Se registraron 38 pacientes con diagnóstico de error innato de la inmunidad y de estos 14 (36.8%) manifestaron bronquiectasias (**Figura 1**). La prevalencia de bronquiectasias en pacientes con errores innatos de la inmunidad fue del 36.8% para la población de Jalisco.

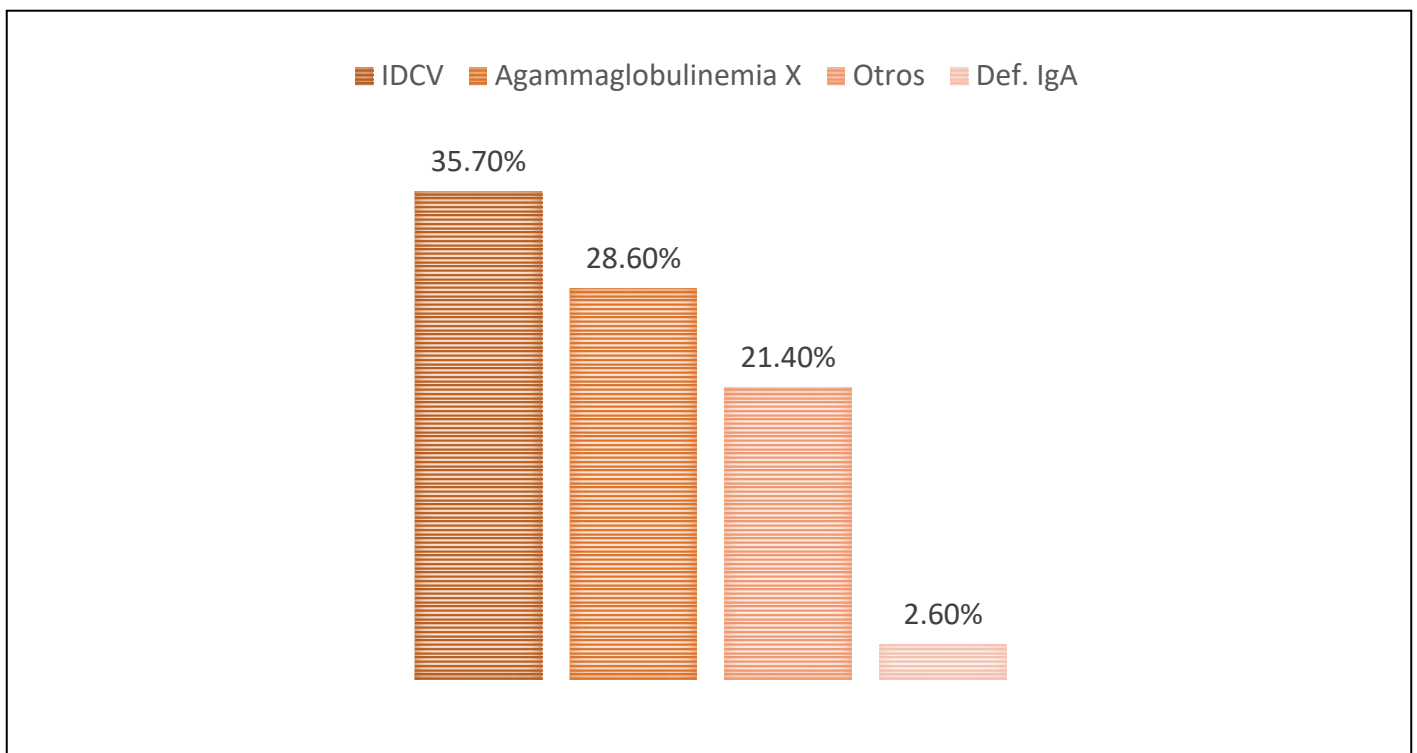
De los pacientes con bronquiectasias, 17 (44.7%) fueron mujeres y 21 (55.3%) varones; 8 pacientes (57.1%) corresponden al sexo masculino siendo el más prevalente, y 6 pacientes (42.9%) corresponden al sexo femenino. Cuatro (28.6%) pacientes se encontraron entre los 30-35 años y 4 de 47 años.

El tipo de bronquiectasia más frecuente fue la tubular en 12 (31.6%) casos.

Respecto a la cantidad de lóbulos pulmonares, 5 (13.2%) pacientes tuvieron afectación de 5 lóbulos. Los 14 pacientes



**Figura 1.** Prevalencia de bronquiectasias.



**Figura 2.** Tipos de errores innatos de la inmunidad.

con bronquiectasias tuvieron afectación simultánea de múltiples lóbulos pulmonares, sobre todo el lóbulo inferior derecho (13 casos).

El diagnóstico (tipo de error innato de la inmunidad) más frecuente en pacientes con bronquiectasias (**Figura 2**) fue inmunodeficiencia común variable en 5 (35.7%), seguida de agammaglobulinemia de Bruton en 4 (28.6%) y otras inmunodeficiencias en 3 (21.4%) pacientes, incluidas: inmunodeficiencia combinada no grave por deficiencia de TNRT1, inmunodeficiencia por actinopatía ARPC1B, deficiencia de anticuerpos contra polisacáridos, deficiencia selectiva de IgM, deficiencia de GATA2, síndrome de Hiper IgM, deficiencia selectiva de IgG4 y deficiencia de CD4. Por último, se registraron 2 (14.3%) casos con deficiencia selectiva de IgA.

Al realizar la correlación de severidad de bronquiectasias, puntaje total de escala de Bhalla, dosis de inmunoglobulina IgG (intravenosa o subcutánea) y concentraciones séricas

de IgG mediante la prueba Rho de Spearman, no se encontró significación estadística en la asociación de cada una de estas variables.

Respecto a la correlación de los procesos infecciosos pulmonares con las concentraciones séricas de IgG, se informó significancia estadística con los valores de IgG entre los años 2020 al 2022 ( $p = 0.002, 0.054$  y  $0.030$ , respectivamente).

Al encontrar correlación positiva considerable y fuerte, se sugiere que a mayor cantidad de procesos infecciosos pulmonares aumentan las concentraciones séricas de IgG.

De los pacientes con bronquiectasias, 10 (26.3%) obtuvieron una puntuación total en la escala de severidad de Bhalla de 11-20 (menor severidad) y 4 (10.5%) reportaron 0-10 puntos (mayor severidad). Sin embargo, 9 (23.7%) casos tuvieron hasta la cuarta generación bronquial afectada, seguido de 3 (7.9%) con afectación hasta la sexta generación

bronquial y distal y 2 (5.3%) con afectación hasta la quinta generación bronquial.

Tres (7.9%) pacientes tuvieron formación de bullas, 2 (5.3%) hasta 4 bullas (de localización unilateral) y 1 (2.6%) manifestó, incluso, 5 o más bullas. No se encontró ningún paciente con enfisema o atelectasias-consolidación.

Cinco (13.2%) tuvieron menos de dos procesos infecciosos, 4 (10.5%) manifestaron dos a tres infecciones, 3 (7.9%) no expresaron ningún proceso infeccioso. Solo 2 (5.3%) casos informaron más de tres procesos infecciosos durante el período de estudio.

## DISCUSIÓN

Hasta la fecha existen pocos estudios acerca de la prevalencia de bronquiectasias en pacientes con errores innatos de la inmunidad. El estudio de Vivas-Rosales y colaboradores, emprendido en pacientes mexicanos con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable, informó una prevalencia de bronquiectasias del 40%.<sup>9</sup>

El ensayo de Hernández-Ojeda y su grupo<sup>10</sup> reportó una prevalencia de bronquiectasias del 40.6%. En el presente estudio se encontró una prevalencia de bronquiectasias en pacientes con errores innatos de la inmunidad del 36.8% (n = 14), similar a lo reportado por Vivas-Rosales et al. y Hernández-Ojeda et al.<sup>9,10</sup> Esta similitud de resultados puede atribuirse a que solo se incluyeron pacientes adultos, pero la cantidad de sujetos del estudio fue similar a la del nuestro, aunque ambos incluyeron solo pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia común variable. En el presente estudio, 19 pacientes cursaron con este tipo de error innato de la inmunidad.<sup>8-10</sup>

Vivas-Rosales y su equipo de trabajo incluyeron 26 pacientes (65.4% mujeres y 34.6% hombres), con 76.9% pacientes menores de 50 años.<sup>9</sup> En el presente estudio, de los 14 casos con bronquiectasias, 57.1% correspondieron al género masculino y 42.9% al femenino, comparado con el estudio realizado por Vivas-Rosales et al.,<sup>9</sup> lo que resulta interesante porque en la inmunodeficiencia común variable no hay predominio de género; sin embargo, en nuestro estudio se incluyeron otros tipos de errores innatos de la inmunidad, por ejemplo: agammaglobulinemia de Bruton, que en la mayoría de los casos está ligada al cromosoma X, por lo que se expresa en varones, y esto supone una explicación del mayor porcentaje de varones afectados. El 28.6% de los pacientes entre 30-35 años y el 28.6% de los mayores de 47 años (límites más frecuentes) se relacionan con inflamación e infección crónica causada por la dilatación bronquial desde edades tempranas de la vida, lo que provoca un daño progresivo.

En cuanto al tipo de bronquiectasias, el estudio de Hernández-Ojeda y colaboradores<sup>10</sup> señala que las cilíndricas son las más frecuentes (38.4%). En la cohorte de King y su grupo,<sup>11</sup> 31.6% manifestaron bronquiectasias cilíndricas, lo que coincide con el trabajo anterior.<sup>10,11</sup> Se informan bronquiectasias cilíndricas como las más frecuentes y menos graves, debido a los pocos episodios de exacerbaciones infecciosas de los pacientes y al tratamiento oportuno en los procesos infecciosos pulmonares que las agravan. Respecto a la cantidad de lóbulos afectados, Vivas-Rosales et al.<sup>9</sup> informan tras lóbulos (15.4%), al igual que

Hernández-Ojeda y colaboradores<sup>9</sup> (46.1%). En contraste con los datos de nuestro estudio, reportamos 5 lóbulos afectados en 13.2% de los casos. Por su parte, King y su equipo de trabajo<sup>11</sup> señalan que la forma más común de afectación de las bronquiectasias es la generalizada, lo que coincide con nuestros resultados.

De acuerdo con el estudio de Hernández-Ojeda y su grupo,<sup>10</sup> la localización más frecuente de lóbulos pulmonares afectados fue el medio y el inferior derecho en ocho pacientes. Sin embargo, en el presente estudio se encontró afectación múltiple, y los más frecuentemente afectados fueron el lóbulo inferior derecho (n = 13) y medio (n = 12). Según King y colaboradores,<sup>11</sup> las bronquiectasias se localizan más frecuentemente en los lóbulos inferiores, lo que se relaciona con la gravedad de la retención de moco infectado.<sup>11</sup>

El estudio de Mogica-Martínez y su grupo,<sup>12</sup> en que incluyeron 24 pacientes con errores innatos de la inmunidad, reportó 15 (62.5%) casos con inmunodeficiencia común variable, lo que coincide con nuestro estudio, con la inmunodeficiencia más frecuente (35.7%). Este tipo de error innato de la inmunidad es el más frecuente, debido a que es el más sintomático en la edad adulta.

Hasta el momento no se han emprendido estudios que informen la correlación de severidad de las bronquiectasias, puntaje total de escala de Bhalla, dosis de inmunoglobulina IgG (intravenosa o subcutánea) y concentraciones séricas de IgG. No encontramos correlación significativa en la asociación de cada variable, aunque de los 14 pacientes con bronquiectasias, 4 tuvieron puntuación total en la escala de severidad de Bhalla de 0-10, lo que corresponde a mayor daño pulmonar, y solo 2 casos con daño severo. Tres pacientes ameritaron dosis de sustitución de IgG mayor de 0.6 g/kg/mes. En cuanto a la dosis inicial de IgG sérica, 6 (15.8%) pacientes tuvieron concentraciones  $\geq 800$  mg/dL, y al momento de la tomografía 8 casos tenían valores mayores de 800 mg/dL. Por lo anterior, llama la atención que aunque algunos pacientes recibieron dosis elevadas de IgG como terapia de sustitución y expresaron concentraciones elevadas de IgG sérica, hayan manifestado bronquiectasias. Lo anterior puede deberse a factores adicionales, por ejemplo: procesos infecciosos prolongados de vías respiratorias bajas, alteración en las pruebas de función pulmonar, dificultad para mantener tratamiento de sustitución con IgG, CD4 mayor de 700 células/L, bajas concentraciones de células B o de memoria y, en caso de IDCV, concentraciones muy bajas de IgA (< 7 mg/dL) e IgM.

Respecto a la correlación de los procesos infecciosos pulmonares con las concentraciones séricas de IgG, tampoco existen estudios al respecto. En el presente ensayo se encontró diferencia estadísticamente significativa con los valores séricos de IgG. Al encontrar una correlación positiva considerable y fuerte, se sugiere que a mayor cantidad de procesos infecciosos pulmonares, mayores concentraciones séricas IgG. Lo anterior coincide con lo encontrado en la bibliografía, pues señala que en pacientes con bronquiectasias, las concentraciones óptimas de IgG sérica deben mantenerse  $\geq 800$  mg/dL y si el paciente manifiesta tres o más infecciones por año, deberá incrementarse la dosis de IgG de sustitución.<sup>13,14</sup>

Las fortalezas del estudio son: haber incluido pacientes con cualquier tipo de error innato de la inmunidad y que a la



fecha no existe ninguna investigación donde hayan efectuado este tipo de correlaciones en la población mexicana; por tanto, supone un parteaguas para llevar a cabo estudios adicionales acerca de factores asociados con la gravedad de las bronquiectasias en este tipo de pacientes. Por su parte, una limitante fue que el estudio de elección para detectar bronquiectasias fue la tomografía computada de alta resolución, y en esta investigación los pacientes solo contaban con tomografía computada.

## CONCLUSIONES

Es importante solicitar tomografías de tórax cada 3-4 años en pacientes con errores innatos de la inmunidad, con la intención de identificar complicaciones pulmonares, como las bronquiectasias, e instaurar el tratamiento oportuno. Para ello deberán ajustarse las dosis de IgG, para obtener las concentraciones séricas adecuadas, prevenir la progresión del daño pulmonar y evitar agudizaciones de procesos infecciosos pulmonares, incluso mejorar calidad de vida y las tasas de supervivencia, y de esta forma disminuir los costos por hospitalización.

## Conflictos de interés

Los autores de este artículo declaran no tener conflictos de interés.

## Financiamiento

El presente artículo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.









## REFERENCIAS

1. Bonilla F, Khan D, Ballas Z, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136 (5): 1186-205.e1-78. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>
2. Hill A, Sullivan A, Chalmers J, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2018; 74: 1-69. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212463>
3. Imam JS, Duarte A. Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer. *Resp Med* 2020; 166: 105940. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105940>
4. Velásquez-Ortiz María Guadalupe, O'Farrill-Romanillos Patricia María, Berrón-Ruiz Laura. Conceptos generales de las inmunodeficiencias humorales. *Rev Alergia Méx* 2020; 67 ( 2 ): 142-164. <https://doi.org/10.29262/ram.v67i2.763>
5. Chalmers J, Hill A. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Moll Immunol* 2013; 55 (1): 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2012.09.011>
6. Lonni S, Chalmers J, Goeminne P, et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 (12): 1764-70. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201507-472OC>
7. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. Derivation and validation of the bronchiectasis severity index: an international multicentre observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 576-585.
8. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179 (3): 783-8. <https://doi.org/10.1148/RADIOLOGY.179.3.2027992>
9. Vivas-Rosales IJ, Hernández-Ojeda M, O'Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA, et al. Severidad de bronquiectasias en pacientes adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Alergia Méx* 2018; 65 (3): 242-249. <https://doi.org/10.29262/ram.v65i3.399>
10. Hernández-Ojeda M, Vivas-Rosales IJ, Mendoza-Reyna LD, Múzquiz-Zermeño D, et al. Tipo y localización de bronquiectasias en una cohorte de adultos con inmunodeficiencia común variable. *Rev Méd IMSS* 2017; 55 (4): 414-418.
11. King P. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 411-419. <https://doi.org/10.2147/COPD.S6133>
12. Mogica MM, García LS, Silva VR, Montañó VB, Cruz MA. Neumopatías en pacientes con inmunodeficiencias primarias en tratamiento con gammaglobulina intravenosa. *Rev Alerg Mex* 2007; 54 (1): 14-19.
13. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010; 116 (1): 7-15. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-254417>
14. Wall L, Wisner EL, Gipson K, Sorensen R. Bronchiectasis in Primary Antibody Deficiencies: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol* 2020; 11: 522. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00522>



# Prevalence and factors associated with sensitivity to methylisothiazolinone in individuals with suspected allergic contact dermatitis: A cross-sectional study

## Prevalencia y factores asociados con la sensibilidad a la metilisotiazolinona en individuos con sospecha de dermatitis alérgica por contacto: un estudio transversal

Paulo Eduardo Silva Belluco<sup>1\*</sup> , Marcela Maria Birolim<sup>2</sup> , Maurício Domingues Ferreira<sup>3</sup> , Júlia Eduarda Feijó Belluco<sup>4</sup> , Fabíola da Silva Maciel Azevedo<sup>5</sup> , Bianca da Mota Pinheiro<sup>6</sup> , Rosana Zabulon Feijó Belluco<sup>1</sup> , Carmelia Matos Santiago Reis<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Escola Superior de Ciências da Saúde, Brasília, Distrito Federal, Brasil

<sup>2</sup> Universidade Estadual do Centro Oeste, Guarapuava, Paraná, Brasil

<sup>3</sup> Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil

<sup>4</sup> Unieuro Centro Universitário, Brasília, Distrito Federal, Brasil

<sup>5</sup> Hospital de Força Aérea de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil

<sup>6</sup> Dermalergo Clinic, Belém, Pará, Brasil

Allergy and Dermatology Outpatient Unit, Hospital Regional da Asa Norte, SMHN Q 2, Brasília, Distrito Federal, Brasil

Reception date: 06/03/2024

Acceptance date: 07/04/2024

Publication date: 12/30/2024

\*Correspondence: Paulo Eduardo Silva Belluco. belluco@outlook.com

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the prevalence of methylisothiazolinone (MI) sensitivity and associated factors in individuals with suspected allergic contact dermatitis.

**Methods:** Cross-sectional study based on patch tests, including methylisothiazolinone 0.2%, in 286 participants with suspected allergic contact dermatitis, in Brasília/DF, Brazil, between March/2020 and March/2022.

**Results:** 13.6% of participants were diagnosed with allergic contact dermatitis and sensitive to MI. The mean age was 43.7 years, and the majority were women (71.8%). The average duration of the disease was 60 months. The most common location was hands (76.9%) and upper limbs (33.3%). In 97.4%, allergy to methylisothiazolinone was considered of current relevance. In the multivariate model, being domestic/household increased the chance of presenting sensitivity to MI by 4.2 (95% CI= 1.36 - 13.5). Presenting lesions in several places of the body was also significantly associated (OR=2.84; CI 95%=1.17 - 6.86) to be sensitive to the test substance.

**Conclusion:** The findings confirm the epidemic of allergy to methylisothiazolinone. They reinforce the need for the inclusion of this isolated substance in the Brazilian baseline series. We emphasize the need for regulations on the use of methylisothiazolinone in industrial products and household detergents, as is done for cosmetics. Studies in other centers are needed to confirm these results.

**Keywords:** Prevalence; Methylisothiazolinone; Allergic contact dermatitis; Allergy; Epidemiology; Detergents; Industrial products.

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la prevalencia de sensibilidad a la metilisotiazolinona y los factores asociados en individuos con sospecha de dermatitis alérgica por contacto.

**Métodos:** Estudio transversal, llevado a cabo en pacientes con sospecha de dermatitis alérgica por contacto, a quienes se aplicaron pruebas de parche, incluida la metilisotiazolinona al 0.2%, atendidos en Brasília/DF, Brasil, entre marzo de 2020 y marzo de 2022.

**Resultados:** Se registraron 286 pacientes con dermatitis alérgica por contacto. El 13.6% de los participantes fueron diagnosticados con dermatitis alérgica de contacto y sensibles a metilisotiazolinona. La edad media fue de 43.7 años y la mayoría fueron mujeres (71.8%). La duración media de la enfermedad fue de 60 meses. La localización más frecuente fueron las manos (76.9%) y los miembros superiores (33.3%). En el 97.4% la alergia a la metilisotiazolinona se consideró de relevancia actual. En el modelo multivariante, ser ama de casa incrementó la probabilidad de padecer sensibilidad

a la metilisotiazolinona en 4.2% de los casos (IC95%: 1.36 – 13.5). Manifiestar lesiones en diferentes sitios anatómicos también tuvo asociación significativa (OR: 2.84; IC95%: 1.17 – 6.86) de tener sensibilidad a la sustancia de ensayo.

**Conclusión:** Los hallazgos confirman la epidemia de alergia a la metilisotiazolinona. Refuerzan la necesidad de inclusión de esta sustancia aislada en las series de referencia brasileñas. Es importante reglamentar el uso de metilisotiazolinona en productos industriales y detergentes domésticos, como se hace con los cosméticos; por tanto, se requieren estudios adicionales, en otros centros, para confirmar estos resultados.

**Palabras clave:** Prevalencia; Metilisotiazolinona; Dermatitis por contacto; Alergia; Epidemiología; Detergentes; Productos industriales.

## INTRODUCTION

Isothiazolinone derivatives are widely used as preservatives or biocides in industrial and domestic products, and many are contained in personal care products.<sup>1</sup> The list of products that contain them ranges from occupational use products, such as water-based paints or glues, to children's toys (slimes).<sup>2</sup> The compound mixture of methylchloroisothiazolinone (MCI) and methylisothiazolinone (MI) in a 3:1 ratio caused an epidemic of allergic contact dermatitis (ACD) in the 1980s. More recently, using MI (CAS No. 2682-20-4) as a preservative isolated in cosmetics has resulted in dramatic levels of sensitization in several parts of the world.<sup>3</sup>

In 2013, MI was named "allergen of the year" by the American Contact Dermatitis Society and was then added to the European baseline series. Subsequently, European legislation banned the use of MI in leave-on products and limited its use to a maximum of 15 ppm in rinse-off products.<sup>2</sup> It was only in 2021 that Brazilian legislation followed international restrictions; however, companies were given time to adapt, meaning that the effects of these limitations may take a while to be felt.<sup>4</sup> It is worth noting that the introduction of similar legislative measures around the world led to a decrease in the prevalence of non-occupational ACD due to MI, mainly from cosmetic products. However, no impact was observed on occupational allergy due to the absence of legal restrictions on the use of isothiazolinones in industrial products.<sup>2</sup>

Since MI constitutes only 25% of the total material tested with MCI/MI, a mixture of preservatives in a fixed combination (3:1), the prevalence of hypersensitivity to MI cannot be accurately determined by routine MCI/MI testing in the baseline series.<sup>5</sup> For example, a previous study on MCI/MI did not detect 27.3% of MI allergy.<sup>6</sup> For this reason, the inclusion of MI in the baseline series has been recommended, using MI 2,000 ppm (0.2%) in an aqueous vehicle.<sup>7</sup>

There are hardly any studies on MI sensitization in Brazil. The Brazilian baseline series not contain MI and, since its creation, 0.5% aqueous MI/MCI has been tested, a concentration well above the 0.02% or 0.01% used in other countries.<sup>8</sup> Concern has already been raised regarding the possibility of an epidemic of MI allergy in our country, alerting specialists to the need for clinical research on this issue and how to correctly diagnosis this allergy.<sup>9</sup>

The objective of this study was: to demonstrate the importance of MI in the etiology of ACD, by evaluating the profile of sensitization (frequency, clinical, and demographic characteristics) to this substance.

## METHODS

This is a cross-sectional study conducted on individuals from a single center, based on patch tests carried out on consecutive patients using the Latin American series, for

clinical suspicion of ACD, at the Allergy and Dermatology Outpatient Unit of the Hospital Regional da Asa Norte, in Brasília, DF, Brazil, between March 2020 and March 2022.

The study included individuals treated with a diagnostic hypothesis of ACD or other types of chronic eczema that did not respond to usual treatment. Individuals were excluded if they presented the following: severe or generalized active dermatitis, dermatitis in the dorsal region, use of systemic immunosuppressants in the three weeks before the test, use of topical corticosteroid or calcineurin inhibitor on the back up to one week before the test, exposure to solar radiation up to two weeks before the test, and individuals who were pregnant or breastfeeding, or less than 18 years old.

After clarification and signing a term of free, informed consent, participants who were indicated for the patch test were submitted to clinical-epidemiological evaluation. Next, the patch test was applied using Alergochamber<sup>®</sup> hypoallergenic adhesive tapes (Neoflex Biotecnologia Ltda). The test substances were manipulated, following their CAS number, by the company IPI ASAC BRASIL, as recommended by the *Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología* (LA-1000 Chemotechnique<sup>®</sup>, Sweden).

The attachment site (back) was thoroughly cleaned and degreased with an ether/alcohol solution (Hoffmann<sup>®</sup> Li-queur). Allergens were removed at 48 hours and readings were taken at 48 (D2) and 96 hours (D4). Readings were performed according to the consensus of the International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG).<sup>10</sup> Positive reactions were scored as +, ++ or +++ and irritating or dubious reactions were considered negative.

The prevalence of sensitivity to MI was calculated as the proportion of positive patch tests for the substance in relation to all patch-tested participants. Comparison of clinical and epidemiological characteristics between sexes was performed using the Chi-square test or Fischer's exact test. Crude and adjusted logistic regression analyses were used to determine the relation between the variables under study.

In both analyzes (crude and adjusted), odds ratios (OR) and respective confidence intervals (95%CI) were calculated, at a significance level of 5%. The statistical method used in the multivariate models followed a backward stepwise elimination procedure. Initially, all explanatory variables that presented  $p < 0.20$  in the bivariate analysis were incorporated into the multivariate models. The study complied with all the provisions contained in CNS Resolution no. 466/2012 and was approved by the Research Ethics Committee of the State Secretariat of Health for the Federal District (report 3.711.423).

## RESULTS

In total, 286 individuals were tested with the Latin American baseline series. A diagnosis of ACD was confirmed for 158 (55.2%). There was a predominance of white (70.6%)

women (79.4%) aged between 18 and 50 years old (67.1%). Participant's mean age was 43.1 years old (range: 18-89) and the median age was 42 years old.

Regarding education, 46.5% reported having completed higher education and the most frequent occupations were in the administrative sector/civil servants (26.9%), students (15.4%), homemakers/domestic workers (11.2%), and health professionals (9.1%).

Regarding disease duration, 63.6% reported a duration of up to 24 months, with a mean of 40.8 months; 52.8% reported family history of allergy and the majority (65.7%) presented lesions in several locations on their body.

The variables presented a significant distribution ( $p < 0.05$ ): occupation, having a hobby, lesions in several locations, disease lasting 25 months or more, and of current relevance.

**Table 1**

**Table 1.** Distribution of sensitivity frequencies for methylisothiazolinone in the results of patch tests carried out on individuals treated at the Allergy and Dermatology Outpatient Unit at the Hospital Regional da Asa Norte, March 2020 to March 2022.

Variable	Sensitivity to methylisothiazolinone		p value*
	Yes n (%)	No n (%)	
<b>Sex</b>			
Female	28 (12.3)	199 (87.7)	0.208
Male	11 (18.6)	48 (81.4)	
<b>Age</b>			
Up to 39 years old	16 (12.7)	110 (87.3)	0.682
40 years old and over	23 (14.4)	137 (85.6)	
<b>Ethnicity</b>			
White	26 (12.9)	176 (87.1)	0.559
Non-White	13 (15.5)	71 (84.5)	
<b>Higher education</b>			
Yes	23 (13.1)	152 (86.9)	0.760
No	16 (14.4)	95 (85.6)	
<b>Occupation</b>			
Administration/Civil servant	16 (20.8)	61 (79.2)	0.035
Student	3 (6.8)	41 (93.2)	
Homemaker/Domestic worker	7 (21.9)	25 (78.1)	
Others	13 (9.8)	120 (90.2)	

...continuation table 1.

<b>Hobby / pastime</b>			
Yes	18 (20.9)	68 (79.1)	0.018
No	21 (10.5)	179 (89.5)	
<b>Occupational connection</b>			
Yes	10 (20.4)	39 (79.6)	0.129
No	29 (12.2)	208 (87.8)	
<b>Family history of allergy</b>			
Yes	21 (13.9)	130 (86.1)	0.888
No	18 (13.3)	117 (86.7)	
<b>Personal history of allergy</b>			
Yes	18 (11.2)	143 (88.8)	0.170
No	21 (16.8)	104 (83.2)	
<b>Lesion location</b>			
Single location	8 (8.2)	90 (91.8)	0.051
Several locations	31 (16.5)	157 (83.5)	
<b>Disease duration</b>			
Up to 24 months	13 (7.1)	169 (92.9)	0.000
25 months or over	26 (25.0)	78 (75.0)	
<b>Current relevance</b>			
Yes	38 (27.0)	103 (73.0)	0.000
No	1 (0.7)	144 (99.3)	

\* test or Fisher's exact test.

Sensitivity to MI was verified in 39 patients (13.6%), predominantly white (66.7%) women (71.8%) aged between 31 and 50 years old (56.4%), who had completed higher education (48.7%), and held an administrative position/civil servant (41%). Most had a personal history of allergies,

with rhinitis being the most common disease. Furthermore, personal and family history of atopy was verified in 46.1% of participants, with rhinitis being the most common in personal history, and ACD and rhinitis being the most prevalent diseases in the families of those allergic to MI.

In 74.4% of the sensitized patients, no occupational connection was identified for sensitivity to MI; therefore, it seems reasonable to conclude that the allergy is due to contact with household, personal care, and cosmetic products. A significant majority had lesions in several areas of the body (79.5%). The lesions were most frequently located on the hands, upper limbs, and face. **Figure 1**

Among sensitized patients, ACD (84.6%) was the most frequently determined clinical diagnosis. Current relevance of sensitivity was seen in almost all cases (97.4%).

Patients sensitized to MI showed concomitant sensitization with 25 other substances, the most frequent concomitant allergen was nickel sulfate (28.2%), followed by fragrance mix I (23.1%), and methyldibromo glutaronitrile (23.1%). **Figure 2**

In the multivariate analysis, among homemakers/domestic workers the chance of being sensitive to MI was 4.2 higher in relation to other occupations (OR = 4.23; 95%CI = 1.36-13.5). Professionals who worked in the administrative sector/civil servants also presented a higher chance of sensitivity to MI (OR = 2.45; 95%CI = 1.07-5.61).

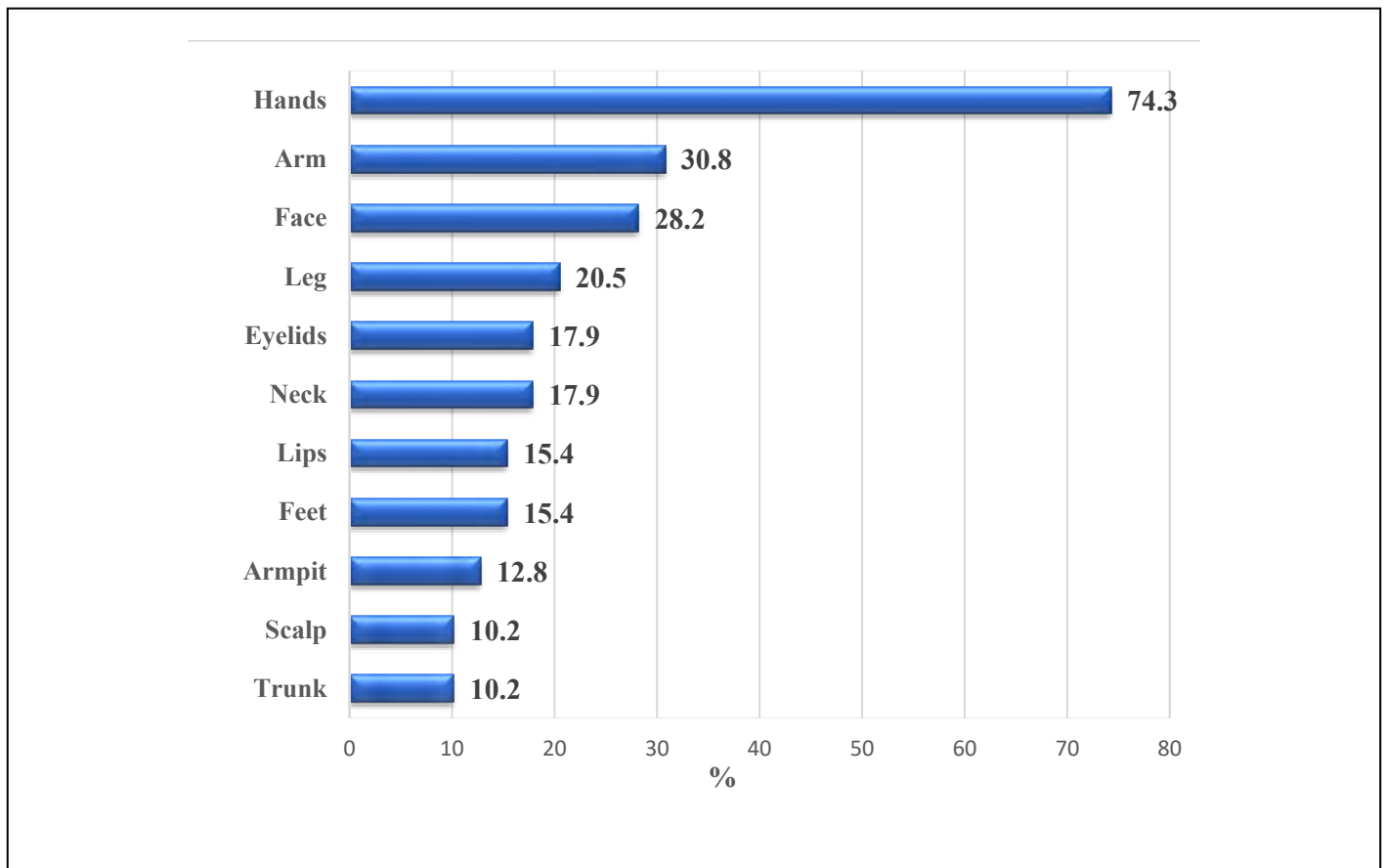
Having a hobby was associated with a greater chance of sensitivity to the substance. Regarding the type of activity carried out as a hobby, the following were mentioned: acrylic painting, crafts, fishing, washing dishes, gardening, animal husbandry, diving, and physical activity, among others. Another factor that increased the chance of the individual being sensitive to MI was presenting lesions in several areas of the body (OR = 2.84; 95%CI = 1.17-6.86). **Table 2**

## DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study involving prospective collection to investigate the prevalence of contact allergy to MI in Brazil. We believe that a single researcher conducting all the stages of all exams is important for reducing the variability observed when several examiners are involved.

The results obtained in this work agree with studies on ACD and MI. A study conducted by the ICDRG in countries on different continents showed contact sensitization to MI of 7.3%, with frequencies ranging from 0.8% to 10.9%.<sup>11</sup> The group from Massachusetts General Hospital analyzed the rate of sensitization to MI and determined a rate of 10%.<sup>12</sup> For the period 2019-20, the North American Contact Dermatitis Group (NACDG) obtained a higher positivity rate of 13.8% for MI.<sup>13</sup> Another group using the Mayo Clinic baseline series verified that MI was the substance with the second-highest rate of positive reaction (13.6%), surpassed only by nickel sulfate.<sup>14</sup> It is worth noting that a prospective study with a similar methodology diagnosed contact allergy to MI in 13.2% of participants,<sup>15</sup> values very similar to those obtained here (13.6%).

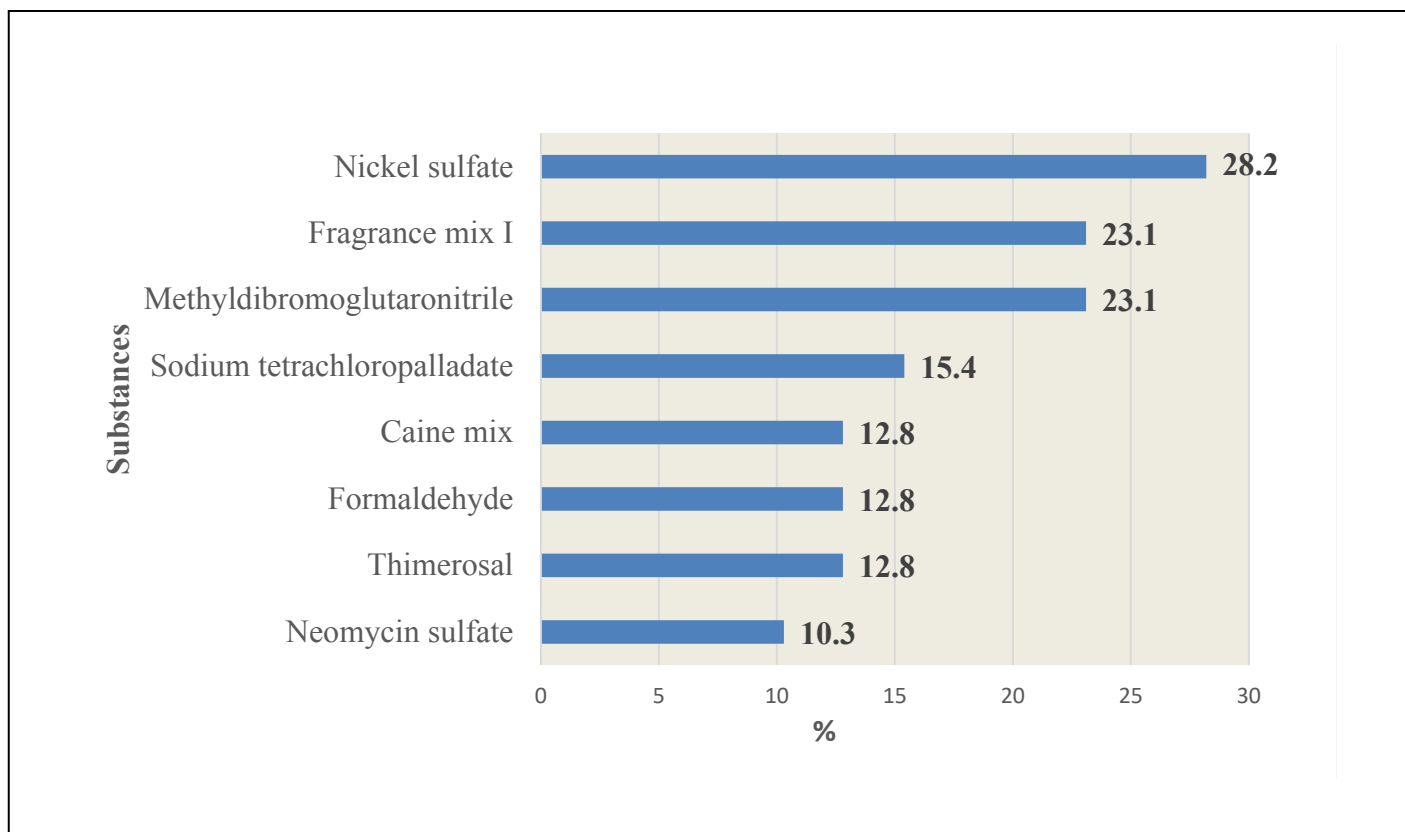
The prevalence of positivity for the MCI/MI association was considered low (1%). In contrast, MI showed a significant percentage of +++ reactions, including intense reactions in patients with a negative test for MCI/MI. This is explained by the classic dose-response, where the concentration of MI when tested at 0.2% is 80 times greater than the concentration of MI when MCI/MI is tested at 0.01%. The current level of allergy to the isothiazolinone group is probably driven by the increasing action of MI as a primary sensitizer.<sup>16</sup>



\* Location of the lesion: The same person could present a lesion in more than one body site.

**Figure 1.** Distribution of location of the lesion in participants sensitive to methylisothiazolinone treated at the Allergy and Dermatology Outpatient Unit at the Hospital Regional da Asa Norte, March 2020 to March 2022.





**Figure 2.** Distribution of positive reactions concomitant with methylisothiazolinone sensitivity in individuals treated at the Allergy and Dermatology Outpatient Unit at the Hospital Regional da Asa Norte, March 2020 to March 2022.

**Table 2.** Logistic regression analysis for sensitivity to methylisothiazolinone in participants treated at the Allergy and Dermatology Outpatient Unit at the Hospital Regional da Asa Norte, March 2020 to March 2022.

Variable	Sensitivity to methylisothiazolinone			
	n (%)	OR*	95%CI	p value
<b>Sex</b>				
Female	28 (12.3)	0.562	0.24 - 1.31	0.185
Male	11 (18.6)	1		
<b>Occupation</b>				
Administration/ Civil servant	16 (20.8)	2.450	1.07 - 5.61	0.034
Student	3 (6.8)	0.87	0.22 - 3.37	0.841
Homemaker/Do- mestic worker	7 (21.9)	4.231	1.36 - 13.5	0.013
Others	13 (9.8)	1		

...continuation table 2.

<b>Hobby / pastime</b>				
Yes	18 (20.9)	2.45	1.14 - 5.26	0.021
No	21 (10.5)	1		
<b>Lesion location</b>				
Single location	31 (16.5)	2.84	1.17 - 6.86	0.02
Several locations	8 (8.2)	1		
<b>Disease duration</b>				
In months	-	1	1.00 - 1.01	0.023

\* Model adjusted by backward stepwise technique.

Numerous studies on sensitization to isothiazolinones report a clear preponderance in women and a high percentage of patients over 40 years of age.<sup>2,7</sup> Similarly, this study shows a much higher prevalence in women (72.0%); however, this was not significant compared with distribution by sex in the non-sensitized group. Furthermore, we also observed a higher prevalence in those over 40 years of age, with a mean age of 43.7 years old. A recent Thai study showed similar data to that obtained here, with a predominance of women (76.1%) and a mean age of 42.7 years old.<sup>17</sup> In Brazil, a report shows that among the positive results for MCI/MI, 93.1% were women.<sup>18</sup>

Atopic dermatitis has been suggested as a risk factor for sensitization to this preservative.<sup>2</sup> However, this finding was not confirmed in our study, in which there was a preponderance of a clinical diagnosis of isolated ACD. A personal history of atopy was observed in 46.1%, which is higher compared with another study in which such data was observed in 36.6% of participants.<sup>19</sup>

The majority of individuals showed no occupational connection (74.4%), a figure close to the 80% obtained in another study.<sup>2</sup> Non-occupational ACD is more common among women, mainly due to the daily use of cosmetics and other personal care products.<sup>7</sup> In adults, MI ACD mainly affects the face (particularly the eyelids) and hands due to handling chemicals, such as paints or household detergents. Airborne pattern is another possibility involving the face and neck.<sup>1</sup> In this study, a predominance of hands, upper limbs and the face was observed. In another report, the anatomical site most frequently involved was the hands (33.3%), followed by the face, including the eyelids (26.5%), and generalized involvement (14.8%).<sup>19</sup> As for MCI/MI alone, a Brazilian study indicated that the hands were the most affected site, followed by the face and neck.<sup>18</sup>

Regarding sources of sensitization, it is believed that cosmetics have been of special importance. Other leave-on

products have also been implicated, including wet wipes. Detergents containing MI can cause ACD, either via direct contact or airborne.<sup>1</sup> It has been reported that 93% of different paints contained MI in varying concentrations,<sup>20</sup> an occurrence that has recently been corroborated.<sup>21</sup> This work did not evaluate suspected sources of exposure, however significant current relevance (97.4%) was verified solely by observing the products that participants brought in for evaluation at the time of examination. In countries where measures restricting the use of this preservative have been implemented for some time, a change in clinical relevance in the genesis of this contact allergy has been noted, with a decrease in leave-on cosmetics and a relative increase in the contribution of rinse-off personal use substances and household products that still contain MI.<sup>22</sup>

Polysensitization may be an important factor among patients allergic to MI.<sup>19</sup> Confirmation of data from the literature was achieved through observation of concomitant sensitization to 24 other elements in the series. The concomitance of positive tests for different substances, such as preservatives, for example, may occur due to simultaneous exposure to different materials containing these elements.<sup>18</sup> We were unable to assess the possibility of cross-reactivity with other isothiazolinones,<sup>22</sup> such as benzoisothiazolinone and octylisothiazolinone, because these substances are not available in Brazil.

One limitation of this study was that it was conducted during the COVID-19 pandemic, which led to a reduction in attendance at outpatient clinics, thus reducing the number of participants tested.

## CONCLUSIONS

Briefly, this work reinforces the importance of MI as an etiological agent of ACD in our country, since the data confirm the allergy epidemic to this preservative. We highlight the pressing need to add this isolated substance

to the Brazilian baseline series. Finally, we believe that regulations concerning the use of MI in industrial products and household detergents are essential, as established for cosmetics. Studies in other centers are required to further confirm these results.

## Conflicts of interest

There was no conflict of interest.

## Funding

The authors declare that no funding was received for the present study.

## REFERENCES

- Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, et al. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33 (2): 267-76. <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.15267>
- Özkaya E, Kılıç-Sayar S, Babuna-Kobaner G, Pehlivan G. Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: A 24-year, single-center, retrospective cohort study from Turkey. *Contact Dermatitis* 2021; 24; 84 (1): 24-33. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13656>
- Reeder MJ, Warshaw E, Aravamuthan S, et al. Trends in the Prevalence of Methylchloroisothiazolinone/ Methylisothiazolinone Contact Allergy in North America and Europe. *JAMA* 2023; 53715 (3). <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.5991>
- Torres AB. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC N° 528, de 4 de agosto de 2021. Brasília, Brasil; 2021 p. 97.
- Pónyai G, Németh I, Nagy G, Fábos B, et al. Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone hypersensitivity in 1122 patients: A national multicenter study organized by the Hungarian Contact Dermatitis Group. *Contact Derm* 2019; 81 (6): 467-9. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13370>
- Puangpet P, Chawarung A, McFadden JP. Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone and Methylisothiazolinone Allergy. *Dermatitis* 2020; 31 (1): 99-102.
- Latheef F, Wilkinson SM. Contact Dermatitis to Isothiazolinone Preservatives. *Curr Dermatol Rep* 2023; 12 (2): 38-44. <https://doi.org/10.1007/s13671-023-00387-8>
- Villarinho ALCF, Melo M das GM, Teixeira LR. Allergic contact dermatitis and photosensitivity to methylisothiazolinone and methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: Portrait of an epidemic in Brazil. *Contact Derm* 2020; 82 (4): 258-9. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13456>
- Belluco PES, Giavina-Bianchi P. Dermatite de contato à metil-isotiazolinona – estamos atentos a essa epidemia? *Brazilian J Allergy Immunol* 2019; 3 (2): 139-42.
- Lachapelle J-M, Maibach HI. Patch Testing Methodology. In: Lachapelle J, editor. *Patch Testing and Prick Testing*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 39–84.
- Isaksson M, Ale I, Andersen KE, Cannavò A, et al. Revised Baseline Series of the International Contact Research Group. *Derm* 2020; 31 (1): e5-7. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000532>
- Tam I, Yu J, Ko LN, Schalock PC. Patch Testing With an Extended Metal Allergen Series at the Massachusetts General Hospital (2006–2017). *Dermatitis* 2020; 31 (6): 359-66. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000609>
- DeKoven JG, Warshaw EM, Reeder MJ, Atwater AR, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2019–2020. *Dermatitis* 2023; 34 (2): 90-104. <https://doi.org/10.1089/derm.2022.29017.jdk>
- Veverka KK, Hall MR, Yiannias JA, Drage LA, et al. Trends in Patch Testing With the Mayo Clinic Standard Series, 2011-2015. *Dermatitis* 2018; 29 (6): 310-5. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000411>
- Ljubojević-Hadžavdić S, Uter W, Ilijanić-Samošćanec M, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy in Croatia: Epidemiology and course of disease following patch testing. *Contact Derm* 2018; 79 (3): 162-7. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13028>
- Zirwas MJ, Hamann D, Warshaw EM, Maibach HI, et al. Epidemic of Isothiazolinone Allergy in North America: Prevalence Data From the North American Contact Dermatitis Group, 2013–2014. *Derm* 2017; 28 (3): 204-9. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000288>
- Sukakul T, Limphoka P, Boonchai W. Methylchloroisothiazolinone and/or Methylisothiazolinone Contact Allergies in Thailand. *Derma* 2021; 32 (6): 375-80. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000537>
- Silva EA, Bosco MRM, Lozano RR, Latini ACP, et al. High rate of sensitization to Kathon CG, detected by patch tests in patients with suspected allergic contact dermatitis. *An Bras Dermatol* 2020; 95 (2): 194-9. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.09.026>
- Magdaleno-Tapial J, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, García-Legaz-Martínez M, et al. Contact allergy to isothiazolinones epidemic: Current situation. *Contact Derm* 2020; 82 (2): 83-6. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13396>
- Schwensen JF, Lundov MD, Bossi R, Banerjee P, et al. Methylisothiazolinone and benzisothiazolinone are widely used in paint: a multicentre study of paints from five European countries. *Contact Derm* 2015; 72 (3): 127-38. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.12322>
- Thomsen AV, Schwensen JF, Bossi R, Banerjee P, et al. Isothiazolinones are still widely used in paints purchased in five European countries: a follow-up study. *Contact Derm* 2018; 78 (4): 246-53. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.12937>
- Johansen JD, Bonefeld CM, Schwensen JFB, Thyssen JP, et al. Novel insights into contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149 (4): 1162-71. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.02.002>

# Eliminación exitosa de la etiqueta de alergia a la penicilina en un hospital de tercer nivel de Paraguay

## Successful removal of penicillin allergy label in a tertiary hospital in Paraguay

Silvio Espínola<sup>1\*</sup> , Dory Mora<sup>2</sup> , Camila Portillo<sup>1</sup> , Pedro Piraino<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay

<sup>2</sup> Sociedad Paraguaya de Alergia Asma e Inmunología, Asunción, Paraguay

Fecha de recepción: 12/12/2023

Fecha de aceptación: 15/08/2024

Fecha de publicación: 30/12/2024

\*Correspondencia: Silvio Espínola. [espinolamario780@gmail.com](mailto:espinolamario780@gmail.com)

### Resumen

**Objetivo:** Elaborar un algoritmo de tratamiento en pacientes con alergia a la penicilina.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, efectuado en pacientes adultos con alergia a la penicilina, que permanecieran en el grupo 3 o 4 de la clasificación establecida, y asistieron a consulta ambulatoria en el Departamento de Neumología y Alergia del Hospital Central del Instituto de Previsión Social, entre enero de 2021 y diciembre de 2022. A cada paciente se realizó una prueba de provocación con amoxicilina, previo consentimiento informado.

**Resultados:** Se registraron 60 pacientes, a quienes se logró eliminar el rotulo de alergia a la penicilina y a quienes se corrigió su historia clínica, con beneficios financieros para el paciente y el servicio de salud de Paraguay.

**Conclusión:** Las etiquetas de alergia a la penicilina pueden suponer una prescripción irracional de antibióticos, estancia hospitalaria prolongada y mayor necesidad de consulta. La estratificación del riesgo, solo por características históricas, es capaz de identificar de manera segura a los pacientes ideales para las pruebas de desafío directo. Este estudio demuestra la viabilidad del primer programa de desetiquetado de penicilina aplicable en un entorno ambulatorio, que puede realizarse incluso fuera de los servicios de alergia de los hospitales.

**Palabras clave:** Alergia; Alergia a la penicilina; Amoxicilina; Paraguay; Estratificación de riesgo; Viabilidad; Prescripción de antibióticos.

### Abstract

**Objective:** To develop a treatment algorithm for patients with penicillin allergy.

**Methods:** Retrospective study, carried out in adult patients with penicillin allergy, who were in group 3 or 4 of the established classification, and attended the outpatient clinic of the Department of Pulmonology and Allergy of the Central Hospital of the Social Security Institute, between January 2021 and December 2022. Each patient underwent an amoxicillin provocation test, after obtaining informed consent.

**Results:** 60 patients were registered, who were able to remove the penicillin allergy label and whose medical history was corrected, with financial benefits for the patient and the health service of Paraguay.

**Conclusion:** Penicillin allergy labels can lead to irrational prescription of antibiotics, prolonged hospital stays, and increased need for consultation. Risk stratification, based on historical characteristics alone, is capable of safely identifying ideal patients for direct challenge testing. This study demonstrates the feasibility of the first penicillin delabeling program applicable in an outpatient setting, which can be performed even outside of hospital allergy services.

**Keywords:** Allergy; Penicillin allergy; Amoxicillin; Paraguay; Risk stratifications; Feasibility; Antibiotic prescription.

## ANTECEDENTES

Las penicilinas son un grupo de antibióticos relacionados frecuentemente con elevado riesgo de alergia a medicamentos y anafilaxia.<sup>1,2</sup> La prevalencia de alergia a la penicilina varía del 5 al 15% en todo el mundo.<sup>3-7</sup> Sin embargo, solo entre el 2 y 10% de los casos resultan positivos en una prueba de alergia a la penicilina.<sup>8,9</sup> Aunque existen diversos tipos de alergia falsamente etiquetados y la proporción de alergias genuinas es baja, sigue siendo una preocupación importante al recetar penicilina y como opción de tratamiento.<sup>10</sup> Debido al conocimiento insuficiente de alergias a los medicamentos, algunos médicos aceptan las etiquetas de alergia a la penicilina existentes o alergias a la penicilina autoinformadas por los pacientes sin más verificación. Por lo tanto, es común que los pacientes diagnosticados o etiquetados con alergia a la penicilina reciban antibióticos alternativos para evitar el riesgo de reacciones graves. Además, los médicos tienden a evitar la prescripción de otros antibióticos betalactámicos, especialmente cefalosporinas de primera y segunda generación, por temor a la reactividad cruzada. Esto a menudo da como resultado la indicación innecesaria de antibióticos de amplio espectro y de segunda línea en pacientes con alergia a la penicilina no confirmada. Los niños y las mujeres embarazadas no son la excepción.<sup>11,12</sup> Con el tiempo, esto conduce al aumento de infecciones del sitio quirúrgico,<sup>13</sup> infecciones bacterianas resistentes a los medicamentos,<sup>14,15</sup> y fracasos en el tratamiento.<sup>16</sup> Algunos estudios sugieren que la alergia documentada a la penicilina es un factor de riesgo para mayores

costos médicos<sup>4</sup> y estancias hospitalarias prolongadas.<sup>14</sup> Además, para los pacientes infectados con COVID-19, diagnosticados con alergia a la penicilina, también afectan los resultados relacionados con el COVID-19, por ejemplo: hospitalización, insuficiencia respiratoria aguda, requisitos de la unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación mecánica.<sup>17</sup> Por lo tanto, la eliminación de las etiquetas falsas de alergia a la penicilina se considera un aspecto importante en el esquema de administración de antibióticos.<sup>18,19</sup>

Si bien el desetiquetado de alergia a la penicilina ha ganado cada vez más atención en todo el mundo,<sup>19</sup> aún no existen informes acerca de la prevalencia y repercusión en Paraguay, donde se sospecha que las etiquetas de alergia a la penicilina son inexactas, debido a la falta de un algoritmo diagnóstico de referencia de alergia a la penicilina. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue: elaborar un algoritmo (sencillo, fácil y seguro) de tratamiento de pacientes con alergia a la penicilina.

## MÉTODOS

Estudio retrospectivo, llevado a cabo en pacientes adultos que consultaron por patologías alérgicas, a quienes se les interrogó si conocían o tenían antecedente de alergia a la penicilina, y acudieron al servicio de Neumología y Alergia en el Hospital Central de Instituto de Previsión Social (IPS), Paraguay, entre enero de 2021 y diciembre de 2022. De cada paciente se elaboró la historia clínica detallada y se les clasificó en alguno de los grupos expuestos en el **Cuadro 1**.

**Cuadro 1.** Grupos de exposición a la penicilina.

GRUPO 1 H. tipo 1	GRUPO 2 H. Tipo IV	GRUPO 3 Poco probable H. tipo 1	GRUPO 4 Historia vaga
1 o mas de los siguientes síntomas a la hora de la primera dosis	Uno o mas de los siguientes síntomas > de 6 horas de exposición al fármaco	Sin asociación temporal entre síntomas y exposición	La asociación temporal entre la administración del fármaco y el inicio de los síntomas es vaga/desconocida
Urticaria enrojecimiento, prurito	Erupción maculopapular, urticaria/angioedema, prurito enrojecimiento	Exposición al mismo medicamento sin reacción	Historia vaga sin detalles. Ej etiqueta infantil de alergia a penicilina
Angioedema Rinitis o rinoconjuntivitis, Broncoespasmo, opresión torácica, roncus, tos, desaturación cianosis	FDE, DRESS, SJS,TEN,AGEP	Los síntomas no sugieren una reacción inmunitaria, tipo dolor de cabeza, visión borrosa, síntomas gastrointestinales aislados	No hay precisión o seguridad si los síntomas ocurrieron después de la primera dosis o luego de otras dosis
Inestabilidad hemodinámica (sincope, arritmias, convulsiones, paro cardiaco)	Otras tipos de H. tipo II o III raras hemolisis, nefritis intersticial aguda, vasculitis etc	Urticaria limitada	Reacción adversa luego de administración de mas de 1 fármaco Historia de alergia a penicilina de los padres



A cada paciente con alergia a la penicilina, que estuvieran en el grupo 3 o 4, se le efectuó una prueba de provocación con amoxicilina. Solo se incluyeron pacientes que firmaron el consentimiento informado (Figura 1).

## RESULTADOS

Se seleccionaron 60 pacientes con alergia a la penicilina: 29 en el grupo 3 y 31 en el grupo 4. Luego de las pruebas de provocación, ningún paciente refirió reacción de hipersensi-

bilidad. Se registraron 41 mujeres y 19 hombres, a quienes se efectuó la prueba de provocación (Figura 2).

La Figura 3 informa la cantidad de pacientes con alergia por grupos de edad. De acuerdo con los resultados, se registraron 33 pacientes en el grupo 3 y 27 en grupo 4 para provocación.

Respecto al tipo de alergia por tipo de antibiótico, se informaron 40 casos con alergia a la penicilina y 20 a la amoxicilina.



Figura 1. Algoritmo para determinar qué pacientes pueden recibir la prueba de provocación con amoxicilina.

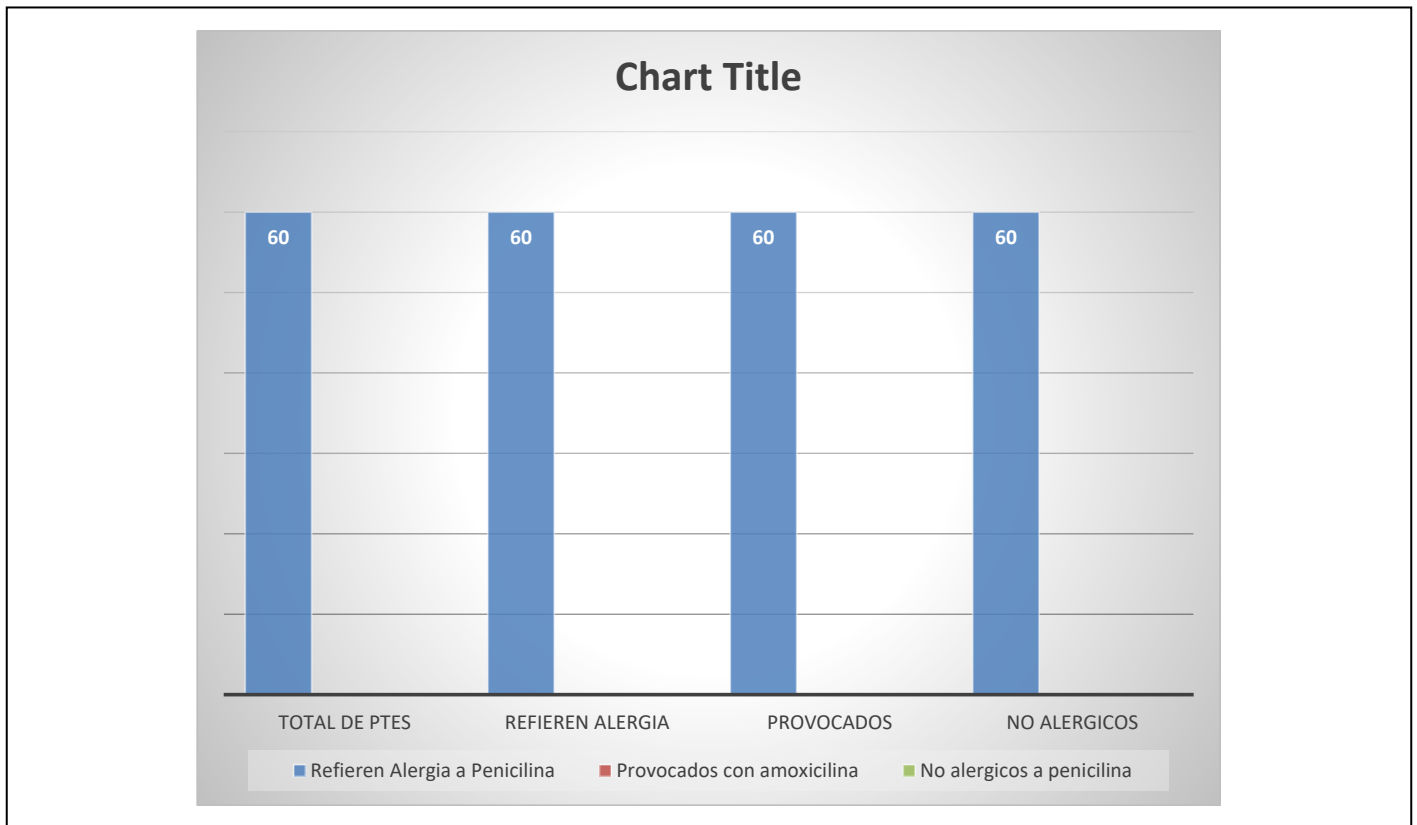
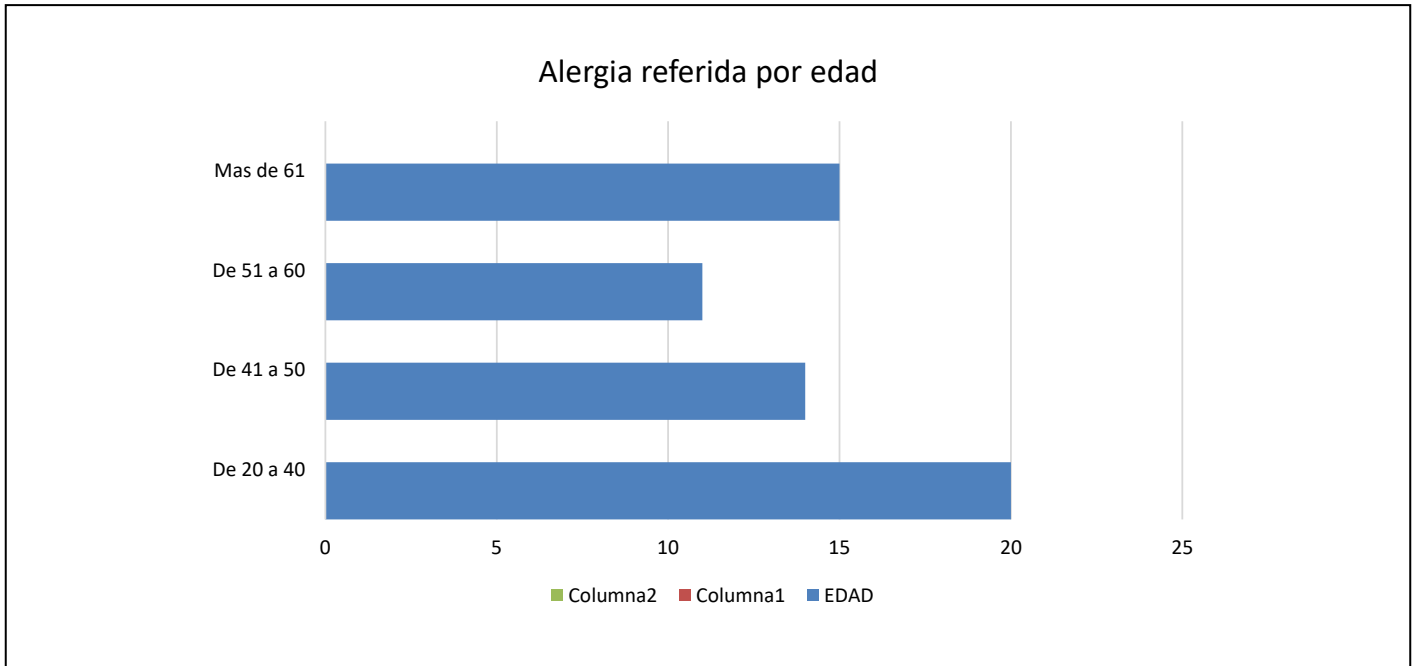
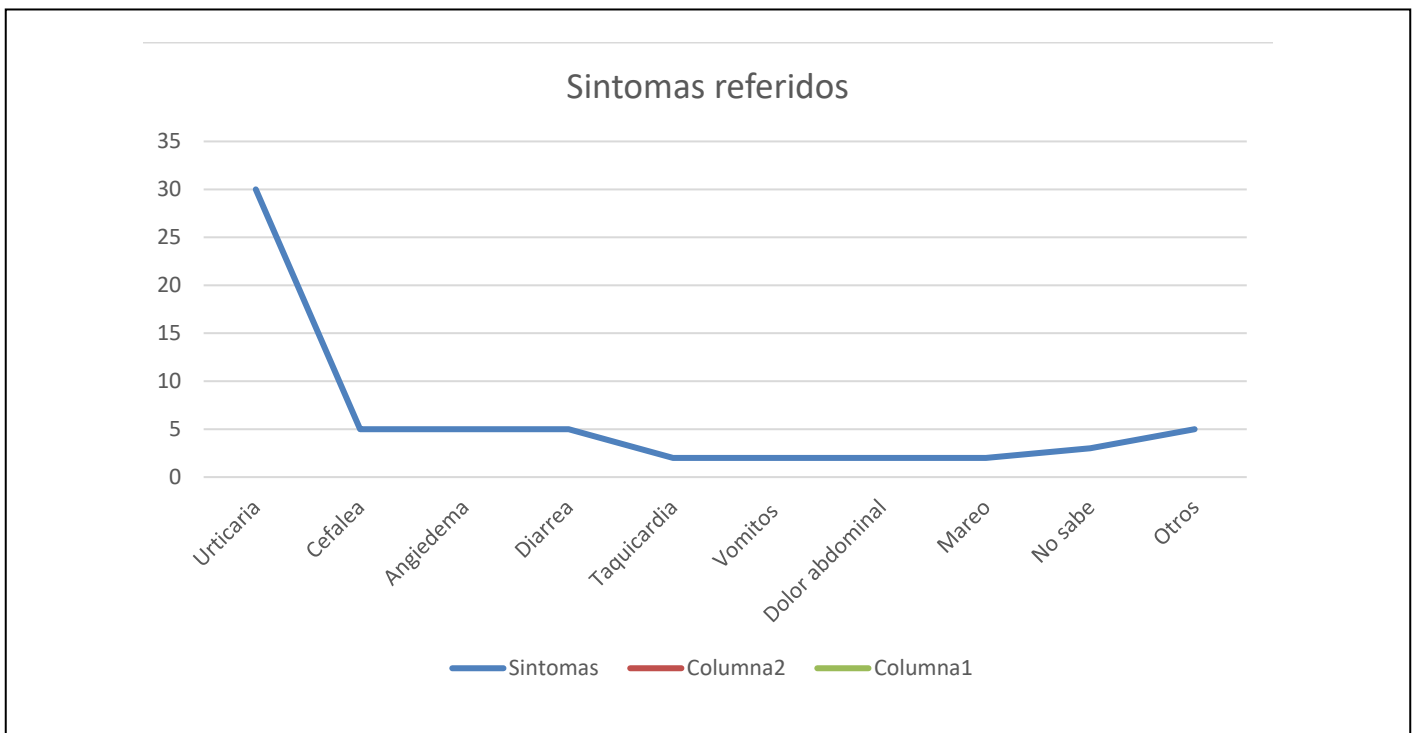


Figura 2. Resultados de la prueba de provocación.





**Figura 3.** Pacientes con alergia por grupos de edad.



**Figura 4.** Manifestaciones clínicas referidas por los pacientes.

El síntoma más frecuente por alergia a la penicilina fue la urticaria, seguido de cefalea, angioedema, diarrea, taquicardia, vómito, dolor abdominal y mareo. Un grupo pequeño no recordó sus síntomas, puesto que fueron pacientes pediátricos. La referencia de alergia fue por parte de la madre (**Figura 4**).

El tiempo de evolución de la reacción alérgica después de recibir la penicilina fue variable; sin embargo, la mayoría refirió síntomas luego de 12 horas de la exposición y otros desconocieron este dato, porque la referencia de alergia fue proporcionada por la madre (**Figura 5**).

El protocolo de tratamiento para disminuir o controlar los síntomas de la supuesta alergia a la penicilina consistió en antihistamínicos (48 %) y suspensión del fármaco (48%); el 4% restante no recordó el tipo de medicamento o protocolo que recibió.

## DISCUSIÓN

La prueba de provocación cutánea con penicilina, con determinantes mayores y menores, puede no ser necesaria para anular la etiqueta de los pacientes con bajo riesgo. Este estudio describió la utilidad y seguridad de un algorit-

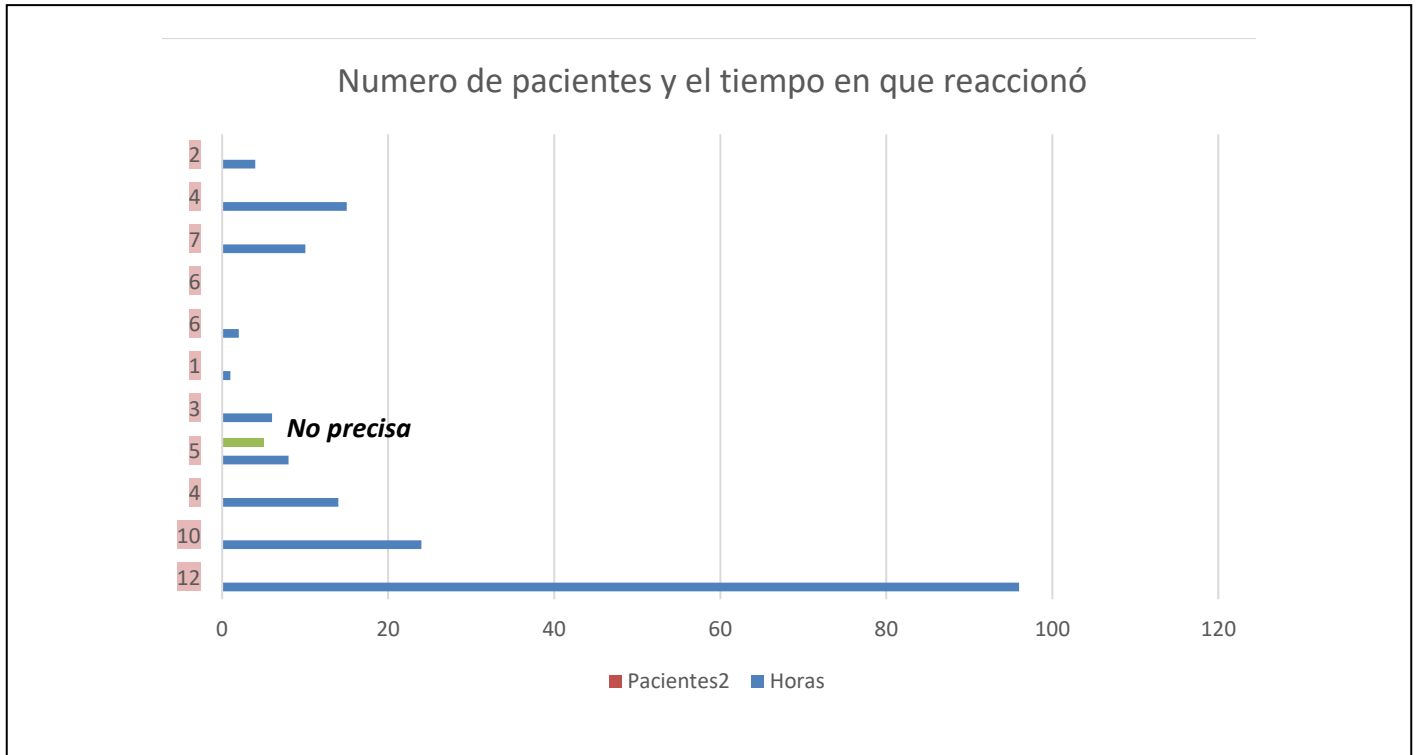


Figura 5. Tiempo de evolución de la reacción alérgica.

Cuadro 2. Puntuación PEN-FAST para el diagnóstico de alergia a la penicilina.

Puntuación rápida	Puntos	Puntos
Cinco años o menos desde la reacción	No 0 puntos	Sí +2 puntos
Anafilaxia, angioedema o reacción adversa cutánea grave	No 0 puntos	Sí +2 puntos
Tratamiento requerido para la reacción	No 0 puntos	Sí +1 puntos

mo de alergia a la penicilina, que incorpora desafíos en el tratamiento ambulatorio de alergia a la penicilina.

Los betalactámicos son los antimicrobianos más prescritos por su seguridad y eficacia. El Inmunoalergólogo es el especialista mejor calificado para identificar a los pacientes con alergia a la penicilina, además de elaborar los protocolos de reto y desensibilización en un ambiente controlado.<sup>20</sup> En Paraguay es difícil conseguir determinantes mayores y menores para la prueba de provocación a la penicilina, debido al costo elevado y difícil acceso a la prueba; por tanto, es importante un mecanismo que permita aplicar la penicilina basado en la historia clínica del paciente, tangible, práctico y eficiente.

El algoritmo que ponemos a consideración, aunque insuficiente en la cantidad de pacientes para afirmar su veracidad, supone un bajo costo, fácil de utilizar y seguro para

que los médicos de familia, clínicos y pediatras (quienes representan la primera línea de consulta) pongan en práctica, teniendo en cuenta que solo contamos con 45 alergólogos, concentrados en la capital, para una población de 7 millones de habitantes. La Organización Mundial de la Salud recomienda 1 alergólogo por cada 50,000 habitantes, lo que indica que Paraguay requiere, por lo menos, 140 alergólogos: con base en lo anterior, es urgente tomar este tipo de medidas para resolver las alergias por médicos de atención primaria.<sup>21,22</sup>

Además del algoritmo sugerido por los autores de este estudio, puede utilizarse la puntuación PEN-FAST, destinada a facilitar el tratamiento con β-lactámicos para los pacientes. Debe conseguirse un máximo de 5 puntos con el PEN-FAST. Si la puntuación se mantiene por debajo de 3, es poco probable que se establezca el diagnóstico o etiqueta de alergia a la penicilina. Este sistema de pun-

tuación facilita la evaluación rápida, particularmente en relación con reacciones graves (anafilaxia o angioedema en los últimos 5 años) y ayuda en la toma de decisiones terapéuticas; sin embargo, no se tiene experiencia con este método.<sup>23</sup> **Cuadro 2**

## CONCLUSIÓN

Existen múltiples estrategias para el desetiquetado de alergia a la penicilina, basados principalmente en el antecedente de la reacción y las comorbilidades del paciente. Es importante efectuar la prueba cutánea de penicilina (determinante mayores y menores) en pacientes con antecedentes de anafilaxia o reacción reciente, con alta sospecha de estar mediada por IgE. La estratificación del riesgo solo por características históricas es capaz de identificar de manera segura a los pacientes ideales para la prueba de desafío directo. Los pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina, que permanecen dentro del grupo 3 y 4, en quienes se realiza la prueba de provocación directa con amoxicilina, sin pruebas cutáneas previas, deben someterse al algoritmo diagnóstico, de acuerdo con nuestro contexto.

La etiqueta de alergia a la penicilina debe eliminarse de todos los registros de salud disponibles y comunicar claramente y con empatía al paciente que puede recibir antibióticos a base de penicilina, de forma segura y con confianza.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Financiamiento


















El presente artículo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

## REFERENCIAS

1. Yilmaz R, Yuksekbas O, Erkol Z, Bulut ER, et al. Postmortem findings after anaphylactic reactions to drugs in Turkey. *Am J Forensic Med Pathol* 2009; 30: 346-349.
2. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1318-1328.
3. Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 489-494.
4. Picard M, Bégin P, Bouchard H, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 252-257.
5. Powell N, West R, Sandoe JAT. The impact of penicillin allergy de-labelling on the WHO AWaRe antibiotic categories: a retrospective cohort study. *J Hosp Infect* 2021; 115: 10-16.
6. Baxter M, Bethune C, Powell R, Morgan M. Point prevalence of penicillin allergy in hospital in patients. *J Hosp Infect* 2020; 106: 65-70.
7. Steenvoorden L, Bjoernestad E.O, Kvesetmoen T.-A, Gulsvik A.K. De-labelling penicillin allergy in acutely hospitalized patients: a pilot study. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 1083.
8. Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 258-263.
9. Harandian F, Pham D, Ben-Shoshan M. Positive penicillin allergy testing results: a systematic review and meta-analysis of papers published from 2010 through 2015. *Postgrad Med* 2016; 128: 557-562.
10. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Clinical approach to penicillin-allergic patients: a survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 329-333.
11. Hersh AL, Shapiro DJ, Zhang M, Madaras-Kelly K. Contribution of penicillin allergy labels to second-line broad-spectrum antibiotic prescribing for pediatric respiratory tract infections. *Infect Dis Ther* 2020; 9: 677-681.
12. Wolfson A.R, Mancini C.M, Banerji A, et al. Penicillin allergy assessment in pregnancy: safety and impact on antibiotic use. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 1338-1346.
13. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, et al. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 329-336.
14. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, et al. Risk of meticillin resistant and in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ* 2018; 361:k2400.
15. Jeffres MN, Narayanan PP, Shuster JE, Schramm GE. Consequences of avoiding  $\beta$ -lactams in patients with  $\beta$ -lactam allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1148-1153.
16. Kaminsky LW, Dalessio S, Al-Shaikhly T, Al-Sadi R. Penicillin allergy label increases risk of worse clinical outcomes in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 3629-3637.
17. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, Burton MC. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 1288-1296.
18. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy* 2020; 75: 273-288.
19. Torres MJ, Adkinson NF, Caubet JC, et al. Controversies in drug allergy: beta-lactam hypersensitivity testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 40-45.
20. Ortega-Cistneros M, et al. Alergia a penicilina. *Art Rev. Rev Alergia Méx* 2022; 69 (Supl I); 81-93.
21. Warner JO, Kaliner MA, Crisci CD, Del Giacco S, et al. Allergy practice worldwide: a report by the World Allergy Organization Specialty and Training Council. *Allergy Clin Immunol Int-World Allergy Org Journal* 2006; 18: 4-10; and *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 139(2): 166-74.
22. Powell N, Honeyford K, Sandoe J. Impact of penicillin allergy records on antibiotic costs and length of hospital stay: a single-centre observational retrospective cohort. *J Hosp Infect* 2020; 106: 35-42.
23. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, et al. Development and validation of a penicillin allergy clinical decision rule. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (5): 745-752. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0403

# Consenso de tratamiento de la dermatitis atópica en atención primaria: resolviendo mitos y leyendas a partir de la evidencia

## Consensus for the treatment of atopic dermatitis in primary care: resolving myths and legends based on evidence

Jorge Sánchez<sup>1,2\*</sup> , Claudia Arenas<sup>3,4</sup> , Elizabeth García<sup>2,5</sup> , Jaime Ocampo<sup>2,5</sup> , Julián David Gaitán-Rozo<sup>6,7</sup> , Otto Hamann<sup>6,7</sup> , Edgardo Chapman<sup>2,5</sup> , Ruth Ramírez<sup>1,2</sup> , Tatiana Espinosa<sup>8</sup> , Margarita Velásquez<sup>3,9</sup> , Liliana Tamayo<sup>3,10</sup> , Mauricio Torres-Pradilla<sup>11</sup> , Jorge Leonardo Sánchez<sup>12</sup> , Mauricio Guerrero-Román<sup>13</sup> , Luis Felipe Ensina<sup>14</sup> , José Ignacio Larco<sup>15</sup> , Ivan Chérrez-Ojeda<sup>16</sup> 

<sup>1</sup> Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Hospital Alma Mater de Antioquia, Universidad de Antioquia, Colombia

<sup>2</sup> Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología (ACAAI)

<sup>3</sup> Asociación Colombiana de Dermatología (ASOCOLDERMA)

<sup>4</sup> Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, Colombia

<sup>5</sup> Facultad de medicina, Universidad de los Andes, Fundación Santa Fe, UNIMEQ-ORL, Bogotá, Colombia

<sup>6</sup> Sociedad Colombiana de Medicina Familiar (SOCMEF)

<sup>7</sup> Fundación Universitaria Juan N Corpas (FUJNC), Bogotá, Colombia

<sup>8</sup> Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI)

<sup>9</sup> Centro de investigaciones dermatológicas (CIDERM), Programa de Dermatología; Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Colombia

<sup>10</sup> Universidad Pontificia Bolivariana; Grupo Clipso Enfermedades Inmunomediadas de Piel Medellín, Colombia

<sup>11</sup> Hospital de San José y Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

<sup>12</sup> Sociedad Colombiana de Médicos Generales (SOCOMEG)

<sup>13</sup> Sociedad Colombiana de Pediatría; Departamento de Pediatría, Universidad del Sinu-Cartagena, Colombia

<sup>14</sup> Division of Allergy, Immunology and Rheumatology, Department of Pediatrics, Federal University of São Paulo, Brasil

<sup>15</sup> Clínica San Felipe, Lima, Perú

<sup>16</sup> Universidad Espíritu Santo, Samborondón, Guayas, Ecuador

Fecha de recepción: 25/06/2024

Fecha de aceptación: 24/07/2024

Fecha de publicación: 30/12/2024

\*Correspondencia: Jorge Sánchez. jorgem.sanchez@udea.edu.co

## Resumen

Para la dermatitis atópica existen múltiples pautas de tratamiento basadas en evidencia científica, pero generalmente están dirigidas a brindar recomendaciones a los especialistas en el área. El objetivo de este estudio fue: elaborar un consenso para los médicos de atención primaria, con la finalidad de ofrecer recomendaciones prácticas basadas en la evidencia y brindar atención oportuna a los pacientes con dermatitis atópica. Como fuente central de información se utilizaron las recomendaciones de múltiples guías para el tratamiento de la dermatitis atópica. Se convocó a delegados de diferentes sociedades médicas para identificar las barreras en la atención y posibles soluciones para la correcta aplicación de las recomendaciones en atención primaria. Posteriormente se realizó una segunda evaluación de su aplicabilidad, invitando a una revisión externa por médicos de diferentes países de Latinoamérica. Se identificaron las principales dudas y barreras de los médicos de atención primaria para la aplicación de las recomendaciones propuestas por las guías, de acuerdo con los criterios diagnósticos, tratamientos no farmacológicos y farmacológicos, tratamiento en condiciones especiales y pautas para envío de pacientes al especialista. Se propusieron soluciones de consenso para cada interrogante identificada.

**Palabras clave:** Alergia; Médico de atención primaria; Atopia; Dermatitis atópica; Consenso; Latinoamérica; Tratamiento; Recomendaciones basadas en evidencia.

## Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a disease that significantly impacts the quality of life of patients. Although there are multiple evidence-based guidelines, they are usually aimed at providing recommendations to AD specialists rather than primary care physicians (PCPs). The aim of this study was to construct a

consensus document for PCPs, with the aim of presenting evidence-based recommendations that allow general practitioners, family physicians, pediatricians, internists and emergency physicians to provide appropriate care to AD patients, facilitating their diagnosis, management, and avoiding delays that can deteriorate patients' quality of life. As a central source of information, we used the recommendations of different international AD guidelines. Delegates from distinct medical societies identify barriers to care and possible solutions for the application of recommendations in primary care. Subsequently, a second evaluation for physicians from different Latin American countries was carried out. The main doubts and barriers that PCPs face in applying the recommendations proposed by the guidelines were identified across different areas, diagnostic criteria, non-pharmacological therapies, pharmacological therapies, management in special conditions and guidelines for referral to a specialist. Consensus solutions were proposed for each identified issue. In conclusion, this consensus contains recommendations regarding the management and treatment of AD in children and adults, which clarify doubts and provide tools to primary care physicians to offer effective treatment for patients and their families.

**Keywords:** Allergy; Primary care physicians; Atopy; Atopic dermatitis; Consensus; Latin America; Treatment; Evidence-based guidelines.

## ANTECEDENTES

La dermatitis atópica (también llamada: eccema alérgico, dermatitis alérgica, neurodermatitis o eccema atópico) es una enfermedad crónica y recidivante que afecta la piel con lesiones de tipo eccema, placas eritematosas, descamación, y genera prurito intenso.<sup>1-4</sup>

En la actualidad existen múltiples guías internacionales, con recomendaciones basadas en evidencia de cómo diagnosticar y tratar a pacientes con dermatitis atópica.<sup>5-11</sup> La mayor parte de las guías actuales están enfocadas desde la perspectiva del especialista en alergología o dermatología, y algunas recomendaciones no se encuentran al alcance de los médicos de atención primaria.

Los pacientes con dermatitis atópica suelen consultarse con médicos de atención primaria, sobre todo personal de medicina general, medicina familiar, medicina interna, medicina de urgencias y pediatría, quienes son una pieza clave para hacer eficiente los sistemas de salud, especialmente en las enfermedades prevalentes. Las metas en esa primera consulta con los médicos de atención primaria son:

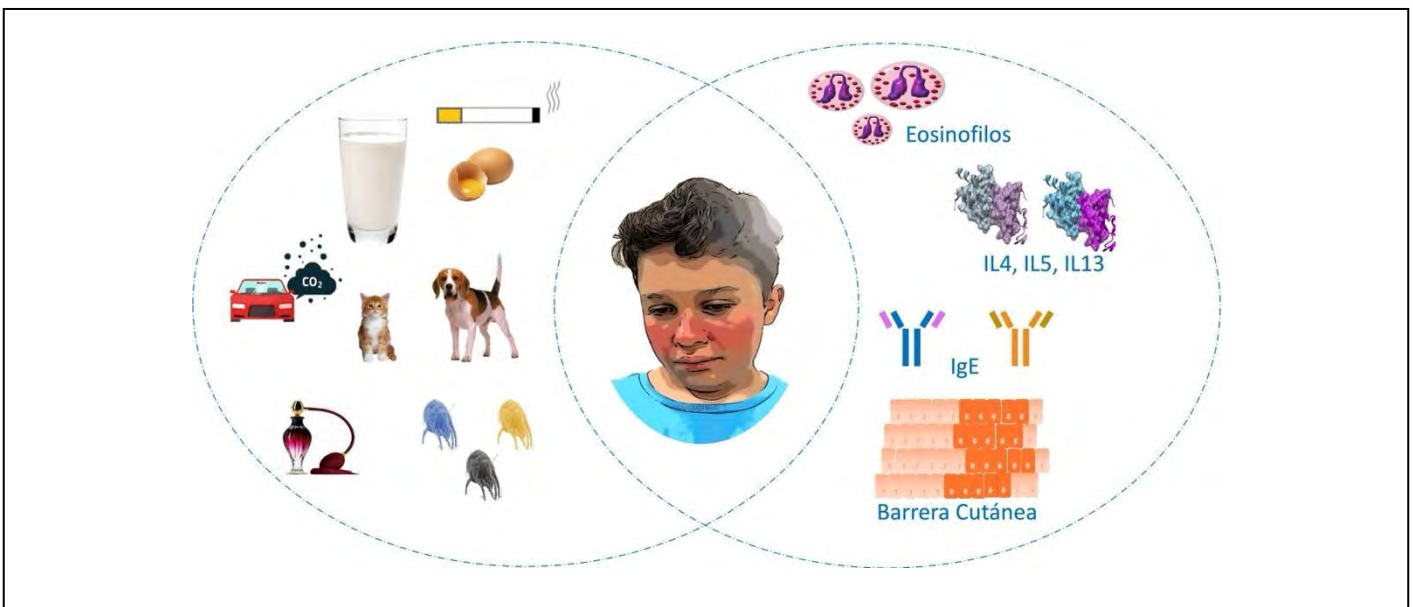
- 1) Establecer el diagnóstico adecuado.
- 2) Ofrecer educación al paciente y su familia, además de orientación del tratamiento y cuidados.
- 3) Estimar la gravedad de la enfermedad.
- 4) Iniciar el tratamiento de primera línea.

- 5) Evitar tratamientos innecesarios.
- 6) Ordenar los exámenes pertinentes.
- 7) Definir si requiere o no tratamiento por el especialista.

En este consenso, basados en las recomendaciones internacionales (<https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/1508>),<sup>5-10,12-14</sup> las sociedades médicas; Asociación Colombiana de Alergia Asma e Inmunología (ACAAI), Asociación Colombiana de Dermatología (ASOCOLDERMA), Asociación Colombiana de Dermatología Pediátrica (ACDP), Sociedad Colombiana de Médicos Generales (SOCOMEG), Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI), Sociedad Colombiana de Medicina Familiar (SOCMEF) y la Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP) redactaron un documento práctico y sencillo para que los médicos de atención primaria alcancen los objetivos descritos. Adicionalmente, para que estas recomendaciones sean aplicables, independiente de las particularidades de los diferentes sistemas de salud, el documento contó con la revisión de médicos provenientes de diferentes países de Latinoamérica y delegados de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología.

## MÉTODOLÓGIA

El panel estuvo conformado por especialistas en dermatitis atópica (Alergólogos y Dermatólogos) y médicos de atención primaria (medicina general, medicina familiar, medicina interna, pediatría), asignados como delegados por las



**Figura 1.** Factores determinantes del inicio de dermatitis atópica.

Diferentes factores ambientales y genéticos intervienen en la evolución y cronicidad de la dermatitis atópica. La identificación de estos factores permite establecer los tratamientos dirigidos y personalizados, además del pronóstico del paciente.



respectivas sociedades científicas. La metodología detallada para el proceso del consenso se describe en la sección “material suplementario (Suplemento 1)”.

El consenso contó con siete pasos y se realizó la metodología Delphi para las decisiones del panel:<sup>15</sup>

1. Recopilación de las dudas por los médicos de atención primaria y especialistas en dermatitis atópica.
2. Redacción del manuscrito inicial.
3. Conformación del panel de expertos.
4. Discusión del manuscrito inicial.
5. Aplicabilidad.
6. Validación externa (transportabilidad).
7. Divulgación de los resultados.

## RESULTADOS

### Pregunta 1: ¿Cómo se diagnóstica la dermatitis atópica?

El diagnóstico de dermatitis atópica es clínico; la localización y el tipo de lesiones son el punto central para establecer el diagnóstico. Algunas características de la enfermedad ayudan a la aproximación diagnóstica (**Cuadro 1 y Figura 1**). Los síntomas o signos (xerosis, pitiriasis alba, queilitis, hiperqueratosis folicular, dermatografismo blanco, ictiosis, IgE total elevada) apoyan la enfermedad, al igual que el antecedente personal o familiar de asma, rinitis, conjuntivitis y alergia alimentaria (**Cuadro 1**).

La primera aproximación al paciente debe incluir las respuestas a las preguntas relacionadas con el tipo de lesiones y la temporalidad (**Cuadro 2**). Si el paciente no tiene lesiones al realizar el examen físico deberán solicitarse fotos, porque en ocasiones la descripción verbal del paciente puede llevar a confusiones en el diagnóstico. La dermatitis atópica tiene diversos factores asociados con las causas.<sup>16-18</sup> En los niños suele iniciar antes de los 5 años y la tasa de remisión en el tiempo es alta (60 al 90%), persistiendo luego de la pubertad entre el 10 y 40% de los casos.<sup>19</sup> La dermatitis atópica afecta del 5 al 12% de la población adulta, y una proporción de estos pacientes padece síntomas desde la infancia, y en otros inician luego de la segunda década de vida.<sup>20</sup> Puesto que otras enfermedades (dermatitis de contacto) suelen aparecer en este grupo de edad, es necesario considerar exámenes adicionales, como las pruebas de parche, para descartar otros procesos.

En los pacientes con dermatitis atópica suelen expresarse otras enfermedades alérgicas: asma (5-30%), rinitis (10-60%), conjuntivitis (20%) y alergia alimentaria (5-25%).<sup>21,22</sup> Por tanto, es importante indagar la coexistencia de estas comorbilidades, evaluar la presencia de atopia mediante pruebas cutáneas o IgE específicas séricas, y realizar los estudios pertinentes encaminados al diagnóstico diferencial, por ejemplo la biopsia de piel, en caso necesario.

**BARRERAS IDENTIFICADAS:** 1) Es frecuente que en la consulta con el especialista lleguen pacientes con diagnóstico incorrecto de dermatitis atópica, especialmente la población adulta. 2) Los pacientes con dermatitis atópica son enviados al especialista antes de evaluar la respuesta al tratamiento de primera línea. 3) La consulta en urgencias y la falta de

**Cuadro 1.** Puntos para tener en cuenta en el diagnóstico y características clínicas de la dermatitis atópica.

<p><b>Características esenciales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prurito crónico</li> <li>- Presencia de eccema, liquenificación o lesiones residuales</li> <li>- Distribución típica (&lt;3 años: cara y zonas extensoras. &gt;3 años: zonas de pliegues)</li> <li>- Persistente en el tiempo (&gt; 6 meses)</li> </ul> <p><b>Características de las lesiones cutáneas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lesiones tipo eccema, generalmente ubicado en pliegues</li> <li>- Evolución crónica, con periodos de exacerbación y remisión</li> <li>- Duración de varios días</li> <li>- Pueden dejar lesiones residuales</li> <li>- Se suele acompañar de liquenificación, xerosis, escoriaciones</li> </ul> <p><b>Características del prurito</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crónico, puede ser intenso</li> <li>- A veces se acompaña de sensación de ardor, en ocasiones dolor</li> <li>- Suele ocurrir en lesiones, pero también en piel sin lesiones evidentes</li> </ul>
---

Las características esenciales deben estar presentes para sospechar la enfermedad. La localización de las lesiones puede variar según la edad (en pacientes menores de 2 años, el predominio es en las zonas extensoras, mayores zonas flexoras).

seguimiento en atención primaria derivan en el deterioro del control de la enfermedad y la calidad de vida del paciente.

**SOLUCIÓN:** El mejor reconocimiento y diagnóstico temprano de la enfermedad por los médicos de atención primaria permite la correcta diferenciación de la dermatitis atópica con otros procesos que, aunque también pueden estar acompañados de lesiones cutáneas, tienen un curso y tratamiento diferente. Más adelante se expone un diagrama de flujo y un listado de preguntas decisivas que pueden mejorar la precisión diagnóstica.

### Pregunta 2: ¿Qué exámenes deben llevarse a cabo en pacientes con dermatitis atópica?

Algunos exámenes pueden resultar útiles para apoyar el diagnóstico de dermatitis atópica, evaluar los detonantes ambientales, diagnóstico diferencial o definir la selección de terapias sistémicas.<sup>23,24</sup> El diagnóstico diferencial incluye infecciones, prurigo, urticaria papular, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, psoriasis, inmunodeficiencias, escabiosis y miliaria.

Los pacientes con dermatitis atópica leve no suelen requerir exámenes paraclínicos para el diagnóstico, pues es predominantemente clínico. Sin embargo, como prueba de apoyo



**Cuadro 2.** Aspectos a tener en cuenta durante la anamnesis.

Aspecto	Temática para evaluar	Comentario
1	<b>Momento de aparición de la enfermedad</b>	Edad de inicio.
2	<b>Descripción de las lesiones</b>	Tipo de lesiones, forma, extensión, distribución, duración de eventos y frecuencia de aparición.
4	<b>Síntomas y signos asociados</b>	Eritrodermia, fiebre, supuración, otros sistemas afectados, entre otros.
5	<b>Antecedentes familiares</b>	La coexistencia de dermatitis atópica en algunos familiares es común (1 o 2 personas), la manifestación en varios miembros de la misma familia debe llevar a sospechar otros diagnósticos.
6	<b>Descripción de posibles detonantes</b>	Alimentos, medicamentos, infecciones, estrés, actividad física, estímulos físicos (presión, agua, etc.).
7	<b>Comorbilidades</b>	Rinitis, asma, alergia alimentaria. Dermatitis de contacto, ansiedad, depresión. Trastornos del sueño.
8	<b>Historia social, laboral, actividades de ocio</b>	Explorar su relación con la enfermedad, por ejemplo: contactantes.
9	<b>Tratamientos previos y respuesta clínica</b>	¿Qué medicación ha recibido?, ¿Por cuánto tiempo? Control de la enfermedad, efectos adversos con tratamientos previos
10	<b>Procedimientos-resultados en exámenes previos</b>	Informar todos los estudios realizados como parte de la enfermedad (paraclínicos, biopsia o pruebas de alergia).

La historia clínica de dermatitis atópica debe considerar varios aspectos que permiten descartar diagnósticos diferenciales y, a la vez, conocer la gravedad de la enfermedad.

es útil la evaluación de la sensibilización a IgE. En los casos con dermatitis atópica moderada o grave debe considerarse la evaluación de atopia mediante pruebas cutáneas y/o IgE específica, un hemograma para evaluar el conteo de eosinófilos, IgE total, función renal y hepática. Estos exámenes tienen como objetivo evaluar la inflamación tipo 2 y el estado basal del paciente, en caso de requerir un tratamiento sistémico a futuro. Su solicitud por parte de los médicos de atención primaria agiliza la selección del tratamiento posterior para los especialistas en dermatitis atópica.

A continuación se resumen las pruebas más comunes y cuándo deben practicarse.

#### **Hemograma**

- Indicación: El conteo elevado de eosinófilos apoya la presencia de inflamación T2.<sup>12,13,23</sup> Además, el conteo de leucocitos y otros componentes del examen ayudan a la elección de los tratamientos sistémicos. El punto de corte de los eosinófilos varía según la población de estudio, y suele ser más alto en quienes viven en el trópico latinoamericano (> 250 células/mL).<sup>12,13,23</sup>
- Recomendación: Su precisión diagnóstica es limitada, porque los valores pueden alterarse por diferentes procesos (asma, rinitis, parasitosis, infecciones).

#### **IgE total**

- Indicación: Las concentraciones elevadas de IgE apoyan la dermatitis atópica. Las concentraciones normales varían de acuerdo con la población de estudio.<sup>25,26</sup> Para múltiples países Latinoamericanos, las concentraciones

>200 UI/mL se consideran elevadas, con mayor especificidad que el valor de 100 UI/mL utilizado en algunos países de Europa y Norteamérica.

- Recomendación: Si bien el 90% de los pacientes con dermatitis atópica tienen concentraciones elevadas de IgE total, su precisión diagnóstica es limitada, porque los valores pueden alterarse por diferentes procesos (asma, rinitis, parasitosis). Las concentraciones dentro de los límites de referencia no descartan la dermatitis atópica.

#### **Pruebas cutáneas o séricas de IgE específica**

- Indicación: La atopia apoya el diagnóstico de dermatitis atópica, permite establecer posibles detonantes del ambiente o la dieta y definir posibles medidas de control.<sup>27</sup> También es útil para el seguimiento del paciente con dermatitis atópica y alergia alimentaria. Una prueba negativa en pacientes menores de 6 años se asocia con mayor probabilidad de remisión. Deben considerarse solo alérgenos con sospecha clínica para evitar restricciones innecesarias.
- Recomendación: Tienen alta sensibilidad, pero valor predictivo positivo moderado, por lo que puede llevar a restricciones innecesarias. Se recomienda que el examen lo solicite solo el especialista en dermatitis atópica.

Pueden considerarse otros exámenes para el diagnóstico diferencial, identificación de comorbilidades y posibles terapias, por ejemplo: biopsia cutánea, pruebas de par-

che, pruebas de provocación y dietas de restricción, que deberán ser solicitadas y evaluadas por el alergólogo y el dermatólogo.

**BARRERAS IDENTIFICADAS:** Es frecuente realizar múltiples exámenes de forma genérica en pacientes con dermatitis atópica, y generalmente no aportan información que sugieran cambios en el tratamiento (pruebas de VIH, PCR, biopsias sin clara indicación, entre otros).

**RECOMENDACIÓN:** En pacientes con características clínicas sugerentes de dermatitis atópica leve no es necesario realizar exámenes de laboratorio de rutina. En pacientes con dermatitis atópica moderada o grave, el hemograma y la determinación de IgE total son el primer acercamiento por costo-efectividad, y se deben considerar otros exámenes si el paciente es candidato para recibir tratamiento sistémico. También puede solicitarse el apoyo de un especialista en alergología para exámenes que generen restricciones ambientales.

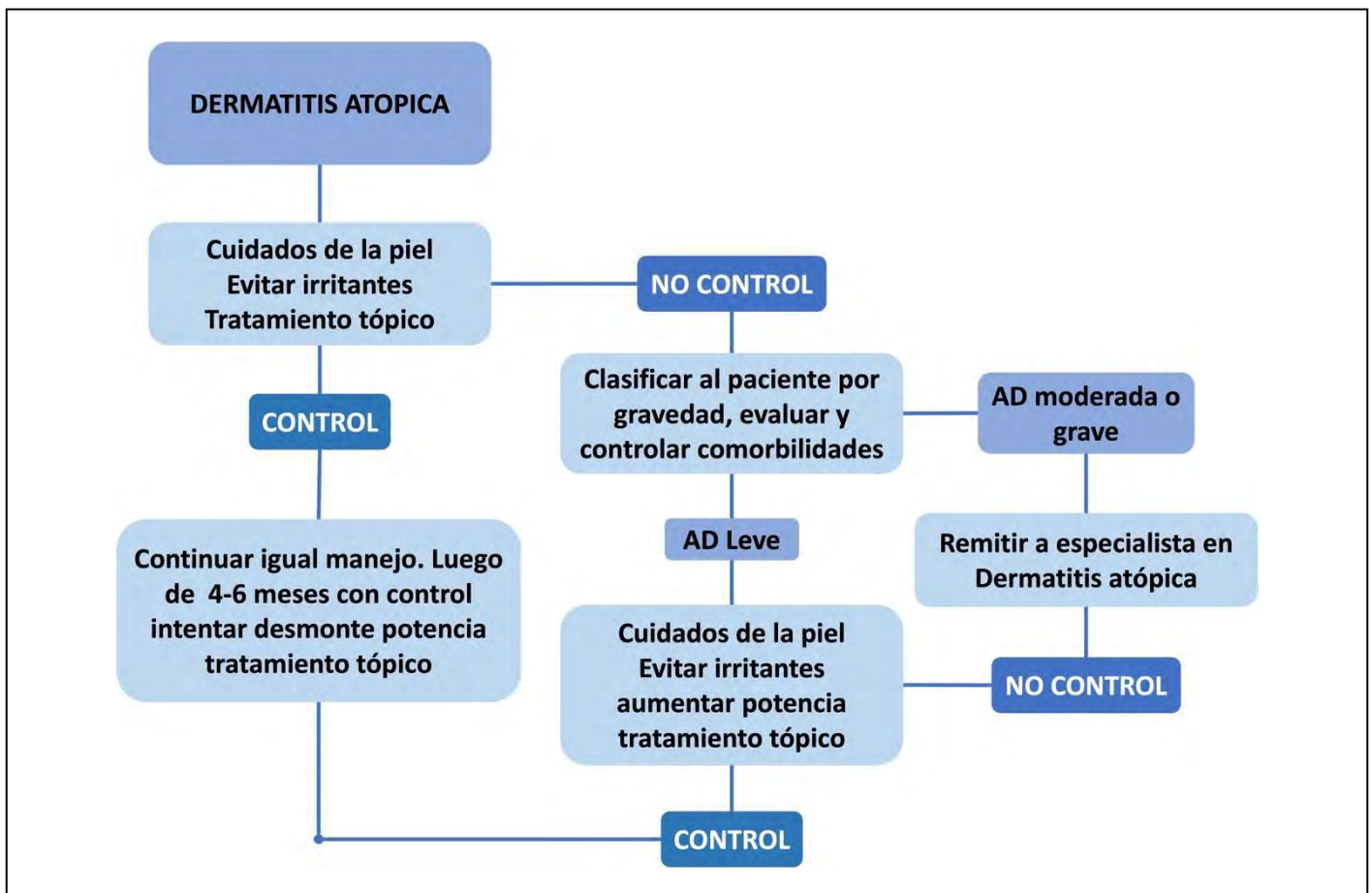
**Pregunta 3: ¿Cómo evaluar la gravedad y el control de la dermatitis atópica?**

Definir la gravedad o el control de la enfermedad permite evaluar de manera adecuada y eficaz el tratamiento inicial del paciente, además de apreciar la respuesta al tratamiento prescrito (Figura 2).<sup>28-30</sup> Se han desarrollado varias escalas (cuestionarios) con este objetivo y validadas en diferentes poblaciones, en idioma castellano.<sup>31</sup> Entre las más utilizadas se encuentran: SCORAD (*Severity Scoring of Atopic Dermatitis*), SCORAD objetivo, EASI (*Eczema Area and Severity*

*Index*), POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*) y ADCT (*Atopic dermatitis control test*). Estas escalas y la explicación de cómo utilizarlas pueden obtenerse de manera libre en la web. Otras escalas no específicas de la enfermedad, pero popularmente usadas, son las que utilizan ilustraciones u otro sistema análogo para que el paciente identifique la intensidad del prurito o la afectación de la enfermedad (por ejemplo: intensidad de los síntomas de 1 a 10 puntos, o paleta de colores, dibujos, etc.).

En el Cuadro 3 se enlistan dos escalas sencillas, fácilmente aplicables en la consulta, que permiten orientar la gravedad y respuesta del tratamiento. Es importante recalcar que no son las únicas escalas disponibles y su elección, entre otros factores, depende de las preferencias del médico o el enfoque clínico deseado en la consulta. El SCORAD está validado en pacientes mayores de 2 años. La diferencia mínima clínicamente relevante (DMCR) es de 8 puntos; y este valor es importante porque, como su nombre lo indica, es el puntaje mínimo que debe haber al comparar dos puntajes, por ejemplo, entre una cita y la siguiente para considerar si hubo un cambio significativo de mejora (reducción mínima de 8 puntos), empeoramiento (aumento de mínimo 8 puntos), o sin cambio significativo (cambios en cualquier dirección menor de 7 puntos). Se considera control adecuado cuando el paciente tiene menos de 20 puntos.

El ADCT considera el control subjetivo del paciente. Está validada en pacientes mayores de 12 años y se encuentran en desarrollo estudios para menores de 12 años. La DMCR es de 5 puntos. Se considera control adecuado cuando el paciente tiene 6 puntos o menos.



**Figura 2.** Diagrama de flujo de tratamiento de pacientes con dermatitis atópica. El control y la gravedad deben evaluarse mediante escalas clínicas.

**Cuadro 3.** Escalas clínicas SCORAD y ADCT.

Escalas	Objetivo	Comentarios
SCORAD	Evaluación de la actividad de la enfermedad.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consta de tres dominios:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Extensión:</b> señalar solo las zonas con lesiones activas (eccema, exudación), sin lesiones residuales (liquenificación, xerosis)</li> <li>2. <b>Lesión:</b> Describir las lesiones observadas (xerosis, eritema, hinchazón, exudación/costras, escarificación, liquenificación) y su intensidad (varían de: no presente (0 puntos) a muy activa (3 puntos).</li> <li>3. <b>Subjetivo:</b> Solicitar al paciente describir de 0 a 10 puntos la intensidad del prurito y la afectación del sueño en las últimas 48 horas (0 puntos sin actividad a 10 puntos con actividad intensa)</li> </ol> </li> <li>- El rango de puntaje es 0 a 103, de menos a más intenso, aunque hay algunas variaciones de la escala que pueden tener diferente puntaje.</li> <li>- La diferencia mínima, clínicamente relevante, entre dos evaluaciones, es de 8 puntos.</li> <li>- Usualmente, se considera dermatitis atópica leve cuando el puntaje es menor de 20, dermatitis atópica moderada hasta 45 puntos y dermatitis atópica grave cuando es mayor de 45 puntos.</li> <li>- Se descarga de forma gratuita.</li> </ul>
ADCT	Evaluación del control farmacológico de forma subjetiva.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Consta de seis preguntas referentes a la intensidad de los síntomas, frecuencia, afectación diaria, nocturna.</li> <li>- Por cada pregunta se ofrecen cinco opciones de respuesta, con un puntaje de 0 al menor impacto negativo y de 5 al mayor impacto.</li> <li>- La diferencia mínima, clínicamente relevante, entre dos evaluaciones, es de 5 puntos.</li> <li>- Se consideran "en control" los pacientes con un puntaje menor de 6.</li> </ul>

Existen varias escalas clínicas para evaluar el control de la dermatitis atópica.

**BARRERAS IDENTIFICADAS:** Las escalas clínicas de pacientes con dermatitis atópica son poco utilizadas por los médicos de atención primaria, lo que dificulta establecer claramente la gravedad del cuadro y la necesidad de escalonamiento terapéutico.

**RECOMENDACIÓN:** Las escalas permiten el uso de un idioma universal en el equipo médico y provee la comunicación entre los diferentes niveles de atención, lo que agiliza el tratamiento adecuado del paciente. El acceso a través de páginas web, aplicaciones de celular, etc., facilita el uso de las escalas. Es necesario que los especialistas en dermatitis atópica impartan cursos de escalas entre los médicos de atención primaria.

#### Pregunta 4; ¿qué debe evitar el paciente con dermatitis atópica?

El objetivo del tratamiento está enfocado en el cuidado de la piel y el control del proceso inflamatorio. Para ello deben considerarse diversos protocolos de forma conjunta: humectación de la piel, evitar los detonantes y controlar la inflamación. La decisión del esquema de tratamiento dependerá de la gravedad de los síntomas, por lo que es importante utilizar las escalas clínicas.

Es frecuente que los pacientes con dermatitis atópica relacionen sus síntomas con múltiples estímulos: alimentos, actividad física, tratamientos médicos, etc.<sup>32,33</sup> por lo tanto, deben evaluarse de forma individual los detonantes sospechosos de cada paciente. Si el paciente asocia la exacerbación de los síntomas con algún estímulo, es necesario preguntar si las exacerbaciones cutáneas ocurren también de forma espontánea o solo cuando se expone al estímulo sospechoso. Si el paciente tiene exacerbaciones espontá-

neas y a veces ocurre con el estímulo sospechoso y otras veces no, es poco probable que ese estímulo realmente tenga una asociación causal.

No deben realizarse recomendaciones dirigidas a restringir elementos sin una sospecha clínica, por ejemplo: evitar el contacto con mascotas, omitir el consumo de algún alimento o restringir actividades físicas, a menos que haya evidencia clara de su relación con los síntomas. Es frecuente que los pacientes con dermatitis atópica sospechen de un alimento, pero rara vez son relevantes clínicamente;<sup>32</sup> la sensibilización IgE a un alimento se estima en el 10 al 40% de los pacientes con dermatitis atópica, pero menos de 30% de los casos tienen relevancia clínica, aunque esta cifra puede variar según los grupos de edad.<sup>32</sup> Si el paciente con dermatitis atópica leve sospecha de un alimento específico y no ha tenido control clínico de la enfermedad con el tratamiento farmacológico, el médico de atención primaria deberá considerar su envío al especialista. Si existen barreras para el acceso al especialista, puede considerarse realizar restricciones por un tiempo definido (un mes) con el alimento sospechoso y llevar a cabo una evaluación mediante escalas clinimétricas antes y después de la restricción. Si el cambio en el puntaje de la escala supera de forma favorable la DMCR deberá evitarse el alimento hasta que el especialista evalúe al paciente, de lo contrario se debe retirar la restricción (**Cuadro 4**). En el caso de las mascotas, también se desaconseja realizar restricciones a menos que se compruebe la relevancia clínica mediante estudios de alergología.

**BARRERAS IDENTIFICADAS:** Frecuentemente, los pacientes con dermatitis atópica realizan restricciones. En ocasiones, estas restricciones son apoyadas por los médicos de atención primaria, incluso por los especialistas en dermatitis

**Cuadro 4.** ¿Cuándo enviar al paciente con dermatitis al especialista?

Solicitar atención por el especialista en dermatitis atópica	
1	Existen dudas respecto del diagnóstico
2	El paciente no alcanza el control con el tratamiento tópico, según las escalas clínicas
3	El paciente ha requerido hospitalización o manifestado eritrodermia (más del 80% de la piel afectada)
4	El paciente ha recibido más de un ciclo anual de tratamiento esteroide sistémico
5	Las lesiones limitan la movilidad o afectan su calidad de vida, aun con el tratamiento
6	Más de dos miembros de la familia cercana sufren dermatitis atópica
7	Manifestación de síntomas atípicos (dolor abdominal, fiebre, etc.)
8	Asociación de causa o empeoramiento probable con mascotas, alimentos o medicamentos
9	Asociación de causa o empeoramiento probable con contactantes (perfumes, metales, productos de higiene personal o cosméticos)
10	Asociación probable con la actividad laboral
11	Comorbilidad de salud mental (ansiedad, depresión, ideación suicida)

Causas más frecuentes para considerar la evaluación por un especialista en alergología o dermatología.

atópica, sin comprobar su relevancia clínica ni tomar en cuenta la carga de la enfermedad en la calidad de vida.

**SOLUCIÓN:** Evitar las restricciones sin comprobación de relevancia clínica. En caso de identificar un detonante que posiblemente se relacione con el cuadro clínico, realizar la evaluación clínica del impacto de la restricción y, de ser necesario, remitir al especialista.

### Pregunta 5: ¿Cómo realizar los cuidados de la piel?

Una de las metas más importantes en el tratamiento de la dermatitis atópica es intentar recuperar la barrera cutánea, o por lo menos reducir y evitar el daño presente (**Figura 2**).<sup>34,35</sup> Algunas recomendaciones prácticas para conseguir este objetivo son:

1. Baños de corta duración (menos de 5 minutos), con agua tibia o ligeramente fría, y evitar el uso frecuente de jabones alcalinos.
2. El secado debe realizarse delicadamente y evitar frotar con toallas ásperas.
3. Luego de practicar actividades que produzcan sudoración o exposición a un detonante (gato, polen, etc.), tomar un baño.
4. Aplicar humectantes diariamente.
5. Mantener las uñas cortas y limpias.
6. Evitar el uso de productos irritantes: herbales, perfumes, jabones astringentes (alcalinos), alcohol y sus derivados, etcétera.

7. En caso de exposición prolongada al sol (más de 15 minutos), utilizar bloqueador solar indicado para la edad.
8. Si el prurito es intenso, utilizar guantes acolchonados para evitar el rascado durante el sueño.

Entre estas medidas, la humectación cutánea es la única que cuenta con alto nivel de evidencia,<sup>36,37</sup> sin embargo, todas pueden recomendarse en los pacientes con dermatitis atópica, pues producen un efecto potencial positivo y no suponen mayores riesgos o costos. En algunos pacientes, ciertas medidas son más fáciles de realizar que otras.<sup>38</sup> Por lo tanto, deben proponerse las opciones y que realice las que sean viables en su vida diaria.

La humectación cutánea se indica en todos los pacientes con dermatitis atópica, independientemente de la gravedad. La frecuencia de uso de los humectantes cutáneos depende del tipo de humectante aplicado y la gravedad de los síntomas. Tomando en cuenta la amplia variedad de hidratantes cutáneos, este panel se abstiene de realizar recomendaciones específicas, pero es necesario conocer las opciones viables para el paciente por costos, disponibilidad y preferencias. Es importante indicar que sean libres de potenciales irritantes (lanolina, fragancias e isotiazolonas). La vaselina tiene un alto índice de humectación y suele ser bastante económica, pero su consistencia suele ser poco agradable para los pacientes.<sup>26</sup> Otros humectantes cutáneos pueden mantener la humectación por 24 horas con solo una o dos aplicaciones; sin embargo, su costo puede ser superior a otros que ofrecen el mismo resultado, pero con 3 o 4 aplicaciones al día. Por tanto, la elección del humectante cutáneo se basa en el punto de vista de cada paciente. La eficacia de la combinación de varios humectantes cutáneos no ha demostrado mayor eficacia que el uso de un solo humectante con buen apego.



**BARRERAS:** En los pacientes con dermatitis atópica es usual la recomendación de múltiples medidas de restricción; aun así, poco se educa sobre medidas básicas del cuidado de la piel.

**SOLUCIÓN:** Seleccionar las medidas para el cuidado de la piel, además de las preferencias del paciente, explicando los beneficios, incomodidades y posibles costos, permite establecer el tratamiento adecuado y con mejor apego.

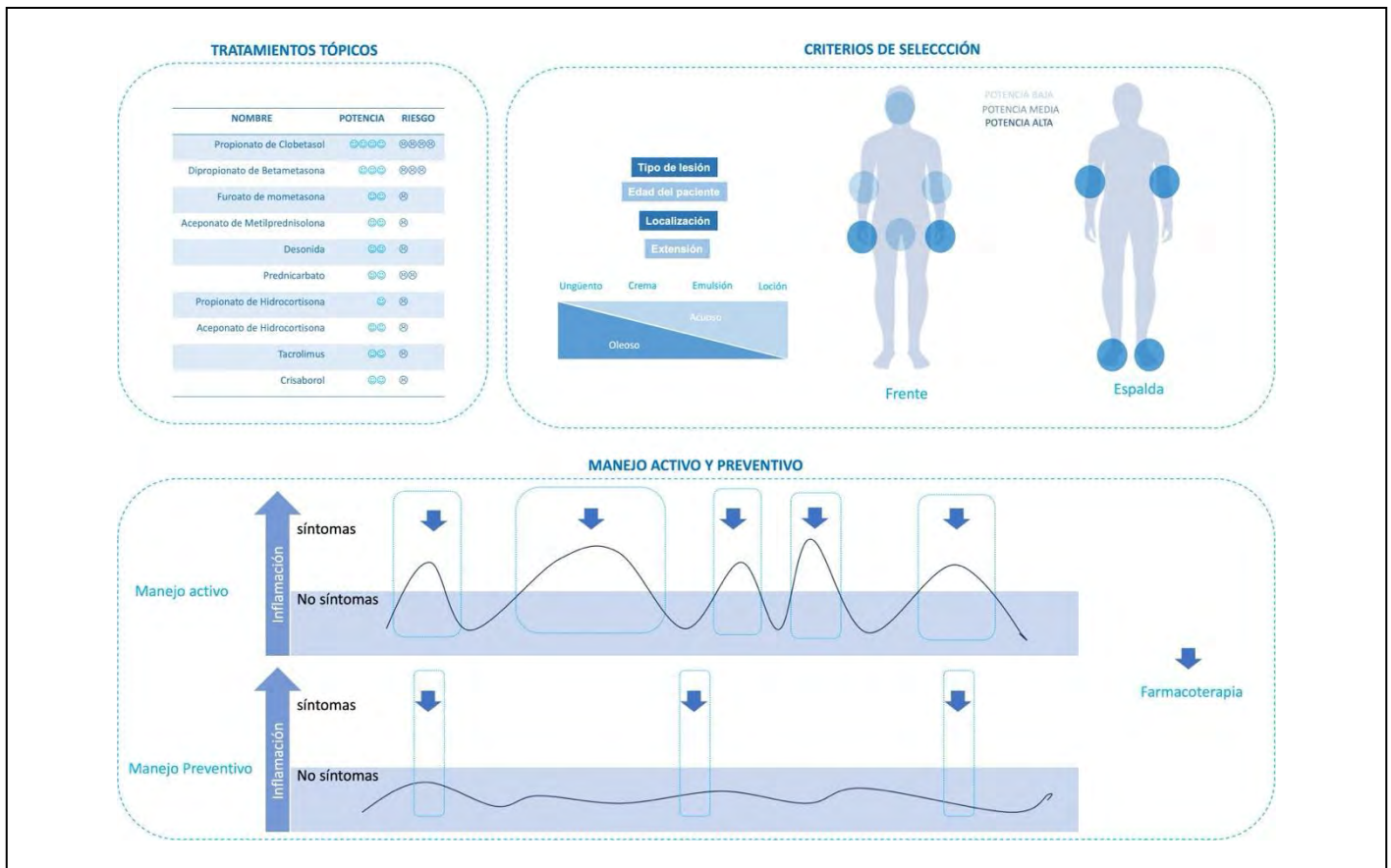
**Pregunta 6: ¿Cómo debe indicarse la farmacoterapia por vía tópica?**

En la actualidad existen múltiples tratamientos antiinflamatorios tópicos que están al alcance de los médicos de atención primaria: esteroides tópicos, inhibidores de calcineurina e inhibidores de la fosfodiesterasa 4.<sup>39,40</sup>

**Esteroides tópicos:** Existen diferentes tipos de esteroides disponibles, abarcarlos de forma individual, se escapa del objetivo de este estudio (**Figura 3**). Los esteroides tópicos disponibles cuentan con diferentes vehículos (ungüento, crema, emulsión, loción, etc.). La elección depende de tres factores: 1) extensión del área afectada, 2) localización, en parte de la potencia deseada, y 3) tolerancia del paciente. En ocasiones, la elección basada en estos tres factores puede no coincidir, por ejemplo: un área afectada extensa sugiere la aplicación de una loción, pero la

localización podría referir la indicación de una crema. En esos casos debe seleccionarse el tratamiento que permita simplificar el manejo del paciente y solo en casos puntuales introducir dos terapias tópicas diferentes. Aunque los esteroides de mayor potencia (clobetasol o betametasona) suelen tener un efecto clínico rápido, su uso repetitivo y/o por largo tiempo puede generar efectos adversos, especialmente en la cara o la zona genital. En la **Figura 3** se indican sugerencias de acuerdo con las características clínicas de los pacientes. Entre los efectos adversos más frecuentes se incluyen: atrofia cutánea, hipopigmentación, estrías, neovascularización superficial y absorción sistémica. Debe evitarse, en lo posible, la aplicación de esteroides tópicos en los párpados o la cara.

**Inhibidores de calcineurina e inhibidores de fosfodiesterasa:** Los inhibidores de calcineurina (pimecrolimus, tacrolimus) y los inhibidores de la fosfodiesterasa (crisaborol) son antiinflamatorios tópicos no esteroideos que generan menor riesgo de efectos adversos. El apego al tratamiento puede afectarse por la sensación de calor en el área de aplicación, que ocurre en los primeros días, sobre todo con los inhibidores de calcineurina. Los inhibidores de calcineurina y fosfodiesterasa tienen una potencia semejante a los esteroides de mediana y baja potencia, por eso suelen indicarse en pacientes con síntomas leves o moderados.



**Figura 3.** Farmacoterapia por vía tópica en pacientes con dermatitis atópica. La potencia y el riesgo de cada molécula depende de la concentración del principio activo, el vehículo utilizado y la extensión de la aplicación (**3A** y **3B**). Tomando en cuenta estos tres factores, debe seleccionarse el tratamiento antiinflamatorio. OOOO: Muy alto, OOO: alto, OO: moderado, O: bajo. El tratamiento “activo” se prescribe durante las exacerbaciones y el “preventivo” o “proactivo” se indica de forma programada (dos o tres veces por semana con esteroide tópico o tacrolimus), en los puntos corporales donde el paciente sufra mayor recurrencia (**3C**). Crisaborol se aplica dos veces al día por un mes, y posteriormente una vez al día, como tratamiento de mantenimiento.

En la elección del tratamiento debe considerarse:

1. Localización del área afectada: La cara, la región genital, el cuello y los pliegues tienen una piel más delgada, lo que facilita la penetración del tratamiento tópico, por lo que deben indicarse tratamientos de baja potencia. En las áreas pilosas se recomienda la aplicación de lociones o tratamientos de predominio acuoso; esto facilita la dispersión en la zona y, por su rápida evaporación, suele no afectar negativamente los folículos pilosos (**Figura 3**). En zonas de piel gruesa, como las palmas, plantas o codos, se indican vehículos más oleosos: crema o ungüentos.
2. Tipo de lesiones: En las lesiones hiperqueratósicas y liquenificadas, o en piel gruesa, se prefiere prescribir tratamientos oleosos (ungüentos), porque suelen ser de mayor potencia.
3. Extensión: En pacientes amplia superficie afectada debe indicarse tratamientos acuosos, porque facilitan cubrir una superficie más extensa.
4. Tolerancia del paciente: El apego al tratamiento puede verse limitado, al igual que la respuesta clínica, si al paciente le desagrada la consistencia del tratamiento recibido, si ha sufrido efectos adversos o los síntomas han empeorado.
5. Gravedad de las lesiones: La gravedad de las lesiones hace necesario considerar tratamientos tópicos de mayor potencia; sin embargo, deben considerarse los criterios descritos para evitar la aparición de efectos adversos o complicaciones.

Aunque no existen pautas específicas demostradas para todos los espectros clínicos posibles (extensión amplia, lesiones graves, lesiones húmedas), teniendo en cuenta los criterios anteriores, pueden elegirse diferentes tratamientos tópicos, siempre que cumplan con mayor probabilidad de eficacia, adherencia y seguridad para el paciente. Si bien se prefiere mantener el tratamiento lo más simple posible para mejorar la adherencia, en ocasiones pueden requerirse dos tratamientos antiinflamatorios tópicos diferentes para tratar otro tipo de lesiones en diferentes localizaciones.

De acuerdo con la actividad de las lesiones, debe explicarse al paciente dos posibles esquemas de tratamiento: un esquema "activo", que se indica durante las exacerbaciones y consiste en administrar una o dos veces al día por 5 a 14 días el tratamiento tópico.<sup>14</sup> Luego de controlar o desaparecer la exacerbación, debe indicarse un esquema "preventivo" o "proactivo", que consiste en administrar el tratamiento en las zonas donde existen más lesiones, de forma espaciada, ya sea dos o tres veces a la semana, ajustando la frecuencia según el control clínico cada 3 a 6 meses.

**BARRERAS IDENTIFICADAS:** A pesar de la amplia variedad de tratamientos tópicos disponibles, existe poca información de los esquemas de aplicación o los criterios de elección de la terapia. En muchas ocasiones el tratamiento se aplica solo durante las exacerbaciones, aún en casos de dermatitis moderada y grave.

**SOLUCIÓN:** Conocer los principales factores a tener en cuenta en la elección del tratamiento, puede mejorar sustancialmente el apego y la efectividad clínica.

### Pregunta 7: ¿Cuándo enviar a un paciente con el especialista en dermatitis atópica?

En el **Cuadro 4** se exponen los momentos en que debe considerarse enviar a un paciente con el especialista. Los pacientes con dermatitis atópica, independiente de su gravedad, deben recibir tratamiento oportuno y rápido por parte de los médicos de atención primaria. Cuando el tratamiento tópico no alcanza los objetivos planteados o muestra riesgos para el paciente, debe considerarse su envío con el especialista en dermatitis atópica (alergólogos o dermatólogos). Incluso, en caso de dudas del diagnóstico o existan comorbilidades que repercutan en la calidad de vida del paciente, es importante enviar al paciente con el alergólogo o dermatólogo, teniendo en cuenta el tipo de diagnóstico diferencial requerido (necesidad de biopsia) y sus comorbilidades (asma, alergia alimentaria, rinitis alérgica).

**BARRERAS IDENTIFICADAS:** Es frecuente la remisión temprana a especialistas en dermatitis atópica sin haber brindado tratamiento de primera línea. Esto genera un congestionamiento en los niveles de atención secundaria. También es frecuente la remisión tardía con los especialistas en dermatitis atópica, lo que agrava la enfermedad cutánea y que genera un efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes.

**SOLUCIÓN:** Reconocer a los médicos de atención primaria como un pilar fundamental en el manejo de pacientes con dermatitis atópica, valorando su papel en la implementación del tratamiento inicial y en la decisión oportuna de remitir al especialista cuando sea necesario para garantizar una atención integral y complementaria.

### Pregunta 8. ¿Qué otros tratamientos están disponibles?

Se han propuesto múltiples tratamientos en pacientes con dermatitis atópica. Sin embargo, algunos requieren consideraciones especiales para su indicación,<sup>41-44</sup> por lo que no se recomienda su uso rutinario por parte de los médicos de atención primaria. No obstante, su conocimiento proporciona herramientas útiles para estos médicos y, en caso de atender a un paciente que esté recibiendo este tipo de tratamiento, pueda apoyar tanto al paciente como al especialista a detectar tempranamente efectos adversos potenciales de la medicación. A continuación se enlistan algunos tratamientos disponibles.

**Esteroides sistémicos:** Los esteroides sistémicos han demostrado alta eficacia en la mayoría de los pacientes con dermatitis atópica. Actualmente, se recomienda en pacientes con cuadros agudos graves que no responden al tratamiento de primera línea. No existe un acuerdo unánime del mejor esquema de tratamiento; sin embargo, entre más cortos sean los periodos, generan menor riesgo para el paciente. Adicionalmente, entre mayor sea la dosis o el tiempo de tratamiento, se requieren esquemas de desmonte más prolongados, en ocasiones con acompañamiento estrecho



por los riesgos consecuentes. Es recomendación del panel, que en caso de atender a un paciente que haya recibido un esteroide sistémico (oral o parenteral) al año, a pesar de estar recibiendo adecuadamente la terapia tópica, enviar al especialista en dermatitis atópica y solicitar estudios paraclínicos de control respectivos, para evaluar la función renal (creatinina y BUN) y hepática (AST, ALT, bilirrubina total y directa), y determinación de leucocitos (hemograma con diferencial); además, si ha recibido tratamiento por tiempo prolongado, deberá considerarse evaluar las concentraciones de cortisol y atención por parte del personal de endocrinología.

**Inmunosupresores sistémicos:** En los pacientes que no responden al tratamiento tópico, la administración de ciclosporina, metotrexato, azatioprina, entre otros, ha demostrado eficacia, y el correcto seguimiento puede reducir el riesgo de efectos adversos.<sup>5-10,12-14</sup> Se recomienda que los pacientes que requieran alguno de estos tratamientos sean evaluados por un especialista en dermatitis atópica. Si el médico de atención primaria atiende a un paciente que recibe este tipo de tratamientos y lleva más de 6 meses sin control de estudios paraclínicos de función renal, hepática y hemograma, se sugiere solicitar los exámenes y enviar con el especialista. Si alguno de los exámenes resulta alterado, es importante valorar el riesgo-beneficio y considerar la suspensión hasta ser valorado por el especialista. La ciclosporina es el único tratamiento que puede indicarse durante el embarazo, sopesando los riesgos *versus* beneficios.

**Fototerapia:** La fototerapia ha demostrado efectividad en el tratamiento de la dermatitis atópica.<sup>5-10,12-14</sup> Su indicación y ejecución debe efectuarla personal adiestrado, por lo que se recomienda la evaluación por personal de Dermatología. Entre las limitaciones se encuentran: necesidad de un centro especializado que disponga de la cámara para fototerapia y requerimiento de varias sesiones a la semana, lo que puede limitar el apego del paciente. No es necesario realizar exámenes de control para esta terapia.

**Dupilumab:** Actúa sobre la inflamación tipo 2, bloqueando las interleuquinas 4 y 5.<sup>5-10,12-14</sup> Su efectividad es mayor que los inmunosupresores y los efectos adversos son significativamente inferiores; además, tiene en otras alergias (rinitis y asma). Entre las limitaciones de su indicación se incluye el alto costo y algunos efectos adversos (eritema facial, ojo seco y conjuntivitis). Los médicos de atención primaria no requieren realizar exámenes de control si reciben pacientes con esta terapia.

**Inhibidores JAK:** Los inhibidores de las Janus-Kinasas (inh-JAK) son un conjunto de medicamentos que bloquean la señalización intracelular. Actualmente, existen varios inhibidores JAK disponibles en pacientes con dermatitis atópica: Abrocitinib, Baricitinib y Upadacitinib.<sup>5-10,12-14</sup> Son más efectivos que los inmunosupresores y tienen un efecto rápido en el control del prurito. Entre las limitaciones para su uso se encuentra su alto costo y algunos efectos adversos como: infecciones leves de la vía respiratoria superior. Si los médicos de atención primaria evalúan a un paciente que recibe algún inh-JAK por más de 6 meses, sin ninguna evaluación de la función renal o hepática, hemograma y perfil lipídico, se sugiere llevar a cabo estos exámenes y enviarlo al especialista. Además, es importante indagar acerca del uso de anticonceptivos.

**Inmunoterapia alérgeno-específica:** Algunas guías y meta-análisis recomiendan que la inmunoterapia con alérgenos es útil en el tratamiento de la dermatitis atópica.<sup>14,44</sup> Este protocolo debe indicarlo personal de Alergología, cuando el paciente tiene dermatitis atópica y otras comorbilidades alérgicas. Por su parte, los médicos de atención primaria no requieren efectuar exámenes de control en estos pacientes.

**Antihistamínicos:** Su indicación en pacientes con dermatitis atópica aún se discute. La mayoría de las guías desaconseja su uso rutinario para el tratamiento de la dermatitis atópica, aunque puede ser útil cuando existen algunas comorbilidades, por ejemplo, rinitis alérgica.

**Otros tratamientos:** Los bióticos (probióticos, prebióticos, etc.), el omalizumab y la acupuntura se han propuesto como tratamiento complementario en pacientes con dermatitis atópica; sin embargo, su repercusión clínica no está claramente documentada, por lo que no está recomendado su uso rutinario.<sup>5-10,12-14</sup>

**BARRERAS IDENTIFICADAS:** Los antihistamínicos siguen prescribiéndose frecuentemente en pacientes con dermatitis atópica, a pesar de la baja evidencia. No se realizan los controles necesarios para evitar efectos adversos de ciertas terapias sistémicas.

**SOLUCIÓN:** Entender la necesidad de la evaluación del especialista en dermatitis atópica en los pacientes ayuda a los médicos de atención primaria en la toma de decisiones para la remisión; además, pueden llevar a cabo estudios de control para detectar tempranamente efectos adversos y establecer el tratamiento oportuno, por ejemplo suspensión de la terapia.

## Pregunta 9: *¿Cómo tratar a los grupos especiales?*

**Mujeres embarazadas y lactancia:** Se siguen los pasos descritos previamente, pero no deben indicarse inmunosupresores sistémicos en mujeres embarazadas o durante la lactancia; tampoco se recomienda el uso de inh-JAK o Dupilumab. En situaciones especiales puede considerarse la prescripción de ciclosporina y fototerapia.

**Tratamiento hospitalario:** Entre el 5 y 15% de los pacientes con dermatitis atópica han asistido, al menos una vez, al servicio de Urgencias, debido a falta de control del cuadro clínico, complicaciones o búsqueda de atención rápida<sup>24,45</sup> Durante su estancia en Urgencias o en el hospital, los pacientes deben recibir las pautas de tratamiento anterior, considerar el ciclo de esteroides sistémicos y solicitar interconsulta con el especialista en dermatitis atópica. Si el paciente no ha iniciado este protocolo, puede hacerlo en el centro de salud y optimizarlo para evitar recurrencias. El buen control de la dermatitis atópica reduce de forma significativa nuevas asistencias a los centros hospitalarios. Los signos de alarma que sugieren una complicación inminente incluyen: 1) 50% o más de la superficie cutánea afectada, con lesiones húmedas o eritrodermia, 2) sobreinfección cutánea grave, extensa o diseminada, 3) sepsis, 4) fiebre por infección cutánea o de origen desconocido, 5) afectación de otro sistema (respiratorio, renal, etcétera), 6) limitación para realizar actividades rutinarias o incapacidad para seguir el

tratamiento prescrito, y 8) evaluación del médico tratante, quien determine deterioro rápido.

**BARRERAS IDENTIFICADAS:** El tratamiento de pacientes adultos, mujeres embarazadas y en periodo de lactancia con dermatitis atópica genera temores por el riesgo de recaídas, incluso la suspensión precoz del tratamiento, debido a los efectos adversos. La mayoría de los pacientes que aún no reciben tratamiento básico para la dermatitis atópica asisten al servicio de Urgencias porque no encuentran un acceso rápido.

**SOLUCIÓN:** Aunque el tratamiento del paciente adulto, la mujer embarazada o durante lactancia sugiere algunas particularidades, sigue los mismos pasos descritos y puede reducir los requerimientos de tratamiento hospitalario.<sup>21,22</sup>

## CONCLUSIONES

Existen muchos mitos y creencias acerca de la dermatitis atópica. El consenso logró identificar diferentes barreras que impiden al médico de atención primaria establecer el tratamiento correcto de los pacientes con dermatitis atópica. Para cada una de estas barreras se ofrecen recomendaciones específicas, basadas en diferentes guías disponibles actualmente a nivel global. La aplicación del consenso puede mejorar las habilidades de los médicos de atención primaria para atender a los pacientes con dermatitis atópica, evitar retrasos con remisiones innecesarias o el inicio del tratamiento inadecuado.

## Agradecimientos

A los médicos y especialistas que contribuyeron al desarrollo de este consenso y a las sociedades participantes. A la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología (ACAAI), la Sociedad Colombiana de Dermatología (ASOCOLDERMA) y a sus financiadores: laboratorio PFIZER, y laboratorio SANOFI.

## Conflictos de interés

El presente documento fue financiado por medio de una convocatoria abierta realizada por el Laboratorio NOVARTIS a través de concurso. Novartis no participó en la redacción del manuscrito, las reuniones de trabajo o la conformación del panel de expertos.

## Financiamiento

Este artículo es resultado de una iniciativa financiada por la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología (ACAAI). La ACAAI es una asociación sin ánimo de lucro financiada por múltiples laboratorios. Para esta iniciativa, recibió apoyo económico de los laboratorios Pfizer y Sanofi. Las entidades que financiaron a la ACAAI no intervinieron en la redacción, dirección o ejecución del presente manuscrito.



## REFERENCIAS

1. Borzutzky A, Larco JI, Luna PC, McElwee E, et al. Atopic Dermatitis in Latin America: A Roadmap to Address Data Collection, Knowledge Gaps, and Challenges. *Dermatitis*. 2022; 33 (6S): S83-S91.
2. Sánchez J, Ale IS, Angles MV, Fogelbach GG, et al. Healthcare Disparities in Atopic Dermatitis in Latin America: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022: 1-18.
3. Sánchez J, Cherrez-Ojeda I, Galvan C, Garcia E, et al. The Unmet Needs in Atopic Dermatitis Control in Latin America: A Multi-disciplinary Expert Perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021; 11 (5): 1521-40.
4. Sacotte R, Silverberg JI. Epidemiology of adult atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2018; 36 (5): 595-605.
5. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022; 36 (11): 1904-26.
6. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022; 36 (9): 1409-31.
7. Larenas-Linnemann D, Rincón-Pérez C, Luna-Pech JA, Macías-Weinmann A, et al. [Guidelines on atopic dermatitis for Mexico (GUIDAMEX): using the ADAPTE methodology]. *Gac Med Mex* 2023; 158 (Suplement 2): 1-116.
8. Sidbury R, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2023; 89 (1): e1-e20.
9. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int*. 2020; 69 (3): 356-69.
10. Arduso L, Castro CC, De Gennaro M, Hermida D, et al. Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Dermatitis Atópica 2019. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica*. 2020; 51: 1-76.
11. Sánchez J, Toro Y, Cardona R. Clinical impact in the real life of guidelines recommendations for atopic dermatitis in a tropical population (TECCEMA cohort). *Rev Alerg Mex*. 2017; 64 (3): 260-9.
12. Sánchez J, Páez B, Macías-Weinmann A, De Falco A. [Key points for the management of dermatitis in Latin America. The SLAAI Consensus]. *Rev Alerg Mex*. 2015; 62 (3): 226-33.
13. Sánchez J, Páez B, Macías A, Olmos C, et al. Atopic dermatitis guideline. Position paper from the Latin American Society of Allergy, Asthma and Immunology. *Rev Alerg Mex*. 2014; 61 (3): 178-211.
14. Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, Boguniewicz M, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023.
15. Okoli C, D. Pawlowski S. The Delphi method as a research tool: an example, design considerations and applications. *IM* 2004; 42 (1): 15-29.
16. Chang A, Robison R, Cai M, Singh AM. Natural History of Food-Triggered Atopic Dermatitis and Development of Immediate Reactions in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4 (2): 229-36.e1.
17. Carlsten C, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, et al. Atopic dermatitis in a high-risk cohort: natural history, associated allergic outcomes, and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 110 (1): 24-8.
18. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, et al. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55 (5): 765-71.
19. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75 (4): 681-7.e11.
20. Arruda LK, Campos Yang A, Aoki V, Fachini Jardim Criado R, et al. Clinical features and disease management of adult patients with atopic dermatitis receiving care at reference hospitals in

- Brazil: the ADAPT Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021; 31 (3): 236-245.
21. Cheng BT, Silverberg NB, Silverberg JI. Association of Childhood Atopic Dermatitis With Atopic and Nonatopic Multimorbidity. *Dermatitis*. 2021; 32 (4): 214-219.
  22. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 123 (2): 144-51.
  23. Sánchez J, Sánchez MR, Macías-Weinmann A, Barreto B, et al. Systematic review about 10 interventions in dermatitis. A document from the Latin American Society of Allergy, Asthma, and Immunology. *Rev Allerg Mex*. 2019; 66 (4): 426-55.
  24. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Particular characteristics of atopic eczema in tropical environments. The Tropical Environment Control for Chronic Eczema and Molecular Assessment (TECCEMA) cohort study. *An Bras Dermatol*. 2017; 92 (2): 177-83.
  25. Amaral AFS, Newson RB, Abramson MJ, Antó JM, et al. Changes in IgE sensitization and total IgE levels over 20 years of follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137 (6): 1788-95.e9.
  26. Caraballo L, Zakzuk J, Lee BW, Acevedo N, et al. Particularities of allergy in the Tropics. *World Allergy Organ J*. 2016; 9: 20.
  27. Anstogui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020; 13 (2): 100080.
  28. Chalmers JR, Thomas KS, Apfelbacher C, Williams HC, et al. Report from the fifth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). *Br J Dermatol*. 2018; 178 (5): e332-e41.
  29. Lam M, Spuls PI, Leshem YA, Gerbens LAA, et al. Reporting of Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) core outcome set instruments in randomized clinical trials for systemic treatments in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2023; 189 (4): 494-6.
  30. Williams HC, Schmitt J, Thomas KS, Spuls PI, et al. The HOME Core outcome set for clinical trials of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149 (6): 1899-911.
  31. Restrepo C, Valencia C, Giraldo A, Tamayo S, et al. Instrumentos de evaluación de la calidad de vida en dermatología. *Iatreia*. 2012; 26 (4): 467-75.
  32. Christensen MO, Barakji YA, Loft N, Khatib CM, et al. Prevalence of and association between atopic dermatitis and food sensitivity, food allergy and challenge-proven food allergy: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023; 37 (5): 984-1003.
  33. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic Dermatitis: Identification and Management of Complicating Factors. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (8).
  34. Sala-Cunill A, Lazaro M, Herráez L, Quiñones MD, et al. Basic Skin Care and Topical Therapies for Atopic Dermatitis: Essential Approaches and Beyond. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28 (6): 379-91.
  35. Fukuie T, Hirakawa S, Narita M, Nomura I, et al. Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: A randomized, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol*. 2016; 43 (11): 1283-92.
  36. Sach TH, Lartey ST, Davies C, Chalmers JR, et al. Emollients for preventing atopic eczema: Cost-effectiveness analysis of the BEEP trial. *Clin Exp Allergy*. 2023; 53 (10): 1011-9.
  37. Kelleher MM, Phillips R, Brown SJ, Cro S, et al. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 11 (11): CD013534.
  38. Maleki-Yazdi KA, Heen AF, Zhao IX, Guyatt GH, et al. Values and Preferences of Patients and Caregivers Regarding Treatment of Atopic Dermatitis (Eczema): A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2023; 159 (3): 320-30.
  39. Kleinman E, Laborada J, Metterle L, Eichenfield LF. What's New in Topicals for Atopic Dermatitis? *Am J Clin Dermatol*. 2022; 23 (5): 595-603.
  40. Diaz A, Guttman-Yassky E. Topical agents for the treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15 (4): 369-82.
  41. Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 148 (4): 927-40.
  42. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022; 158 (5): 523-32.
  43. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol*. 2018; 178 (3): 768-75.
  44. Yepes-Nuñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG, Pérez-Herrera LC, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151 (1): 147-58.
  45. Herrera-Sánchez DA, Hernández-Ojeda M, Vivas-Rosales IJ. [Epidemiological study on atopic dermatitis in Mexico]. *Rev Allerg Mex*. 2019; 66 (2): 192-204.

# Síndrome de DiGeorge con deleción 22q11.2 en un paciente de etnia Rarámuri

## DiGeorge syndrome with 22q11.2 deletion in a patient of Rarámuri ethnicity

Aleida Alelí Casillas-Ituarte<sup>1</sup>, Claudia Elvira Peña-Varela<sup>2</sup>, Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada<sup>3</sup> , Luisa Berenise Gámez-González<sup>4\*</sup> 

<sup>1</sup> Departamento de Urgencias, Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, México

<sup>2</sup> Departamento de Pediatría, Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, México

<sup>3</sup> Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

<sup>4</sup> Departamento de Inmunología, Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua; Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, México

Fecha de recepción: 12/12/2023

Fecha de aceptación: 15/08/2024

Fecha de publicación: 30/12/2024

\*Correspondencia: Luisa Berenise Gámez-González. dra.luisa.gamez @ gmail.com

## Resumen

**Antecedentes:** El síndrome de deleción 22q11 consiste en una agrupación variable de características fenotípicas y defectos inmunológicos, secundarias a la pérdida del material genético localizado en la banda 22q11.2. El espectro de deleción del 22q11 abarca diferentes síndromes relacionados con la misma etiología y con anomalías superpuestas, incluidos el síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial, entre otros.

**Reporte de caso:** Paciente masculino de 6 meses de edad, de etnia indígena Rarámuri, enviado al hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua por desnutrición severa y dificultad respiratoria. A su ingreso se detectó un soplo holosistólico grado V/VI y retraso global del neurodesarrollo. Requirió intubación endotraqueal e ingresó a la Unidad de terapia intensiva pediátrica, donde tuvo una larga estancia hospitalaria. Se sospechó algún tipo de error innato de inmunidad por procesos infecciosos, cardiopatía congénita y datos de dismorfias faciales (hipoplasia malar, hendiduras palpebrales estrechas, nariz aspecto tubular y boca pequeña con paladar ojival), además de síndrome de DiGeorge.

**Conclusiones:** El síndrome por deleción 22q11 provoca manifestaciones clínicas heterogéneas, incluidas múltiples anomalías cardíacas y enfermedades crónicas. En la población Rarámuri, actualmente no existen reportes de este tipo de errores innatos de la inmunidad, por lo que nuestro paciente ejemplifica la necesidad de buscar intencionadamente estos trastornos, sobre todo en quienes padecen infecciones severas, cardiopatías y características morfológicas distintivas. Es necesario llevar a cabo programas de detección de enfermedades, particularmente en poblaciones vulnerables.

**Palabras clave:** Síndrome de deleción 22q11; Síndrome de DiGeorge; Errores innatos de la inmunidad; Población Rarámuri; Chihuahua.

## Abstract

**Background:** 22q11 deletion syndrome consists of a variable grouping of phenotypic features and immunological defects secondary to the loss of genetic material located in the 22q11.2 band. The 22q11 deletion spectrum encompasses different syndromes related to the same etiology and with overlapping anomalies, including DiGeorge syndrome, velocardiofacial syndrome, among others.

**Case report:** A 6-month-old male patient of indigenous Rarámuri ethnicity was referred to the Children's Specialty Hospital of Chihuahua due to severe malnutrition and respiratory distress. Upon admission, a grade V/VI holosystolic murmur and global neurodevelopmental delay were detected. He required endotracheal intubation and was admitted to the Pediatric Intensive Care Unit, where he had a long hospital stay. Some type of inborn error of immunity was suspected due to infectious processes, congenital heart disease, and evidence of facial dysmorphism (malar hypoplasia, narrow palpebral fissures, tubular-like nose, and small mouth with high-arched palate), in addition to DiGeorge syndrome.

**Conclusions:** 22q11 deletion syndrome causes heterogeneous clinical manifestations, including multiple cardiac abnormalities and chronic diseases. In the Rarámuri population, there are currently no reports of this type of inborn error of immunity, so our patient exemplifies the need to intentionally search for these disorders, especially in those with severe infections, heart disease, and distinctive morphological characteristics. Disease detection programs are necessary, particularly in vulnerable populations.

**Keywords:** 22q11 deletion syndrome; DiGeorge syndrome; Inborn errors of immunity; Rarámuri population; Chihuahua.



## ANTECEDENTES

El síndrome de DiGeorge es un trastorno que afecta frecuentemente al cromosoma 22, ocasionando la delección 22q11. El síndrome de DiGeorge es la microdelección más común y suele subdiagnosticarse en diversas poblaciones. La prevalencia estimada varía de 1:3000 a 1:6000 niños.<sup>1</sup> El síndrome de DiGeorge se caracteriza por enfermedad cardíaca congénita (defectos conotruncales), inmunodeficiencia, hipoparatiroidismo, alteraciones gastrointestinales, esqueléticas y renales, con características faciales distintivas.<sup>2</sup> La mayor parte de los estudios se han enfocado en individuos de ascendencia europea; sin embargo, algunos reportes demuestran que en ciertas poblaciones, por ejemplo China, o en sujetos afrodescendientes, el defecto es subdiagnosticado.

A continuación se expone un caso representativo en la población Rarámuri de Chihuahua, México.

## REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 6 meses de edad, de etnia indígena Rarámuri, originario de Urique, Chihuahua, nacido de un segundo embarazo (normoevolutivo), mediante parto, con peso de 2650 g, control prenatal regular, madre de 25 años, sana; y padre finado, de quien se desconoce la causa. Vivienda rural, en hacinamiento, sin servicios básicos; vacunación incompleta. Fue enviado al hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua por desnutrición severa y dificultad respiratoria. A su ingreso se detectó un soplo holosistólico grado V/VI y retraso global del neurodesarrollo. Requiere intubación endotraqueal e ingresó a la Unidad de terapia intensiva pediátrica, donde tuvo una larga estancia hospitalaria, periodo en el que manifestó tres eventos de neumonía, con aislamiento de *Staphylococcus aureus* en una ocasión y urocultivo positivo para *Candida albicans*. Padece neumopatía crónica, con datos de aspiración y

alteración en la mecánica de la deglución. Durante su estancia hospitalaria requirió múltiples esquemas de antibióticos, apoyo aminérgico y transfusión de hemoderivados. La valoración por personal del servicio de Cardiología detectó cardiopatía congénita tipo CIV amplia de 8 mm, con hipertensión arterial pulmonar severa (68 mmHg), CIA tipo foramen oval permeable y PCA.

Se sospechó algún tipo de error innato de inmunidad por procesos infecciosos, cardiopatía congénita y datos de dismorfias faciales (hipoplasia malar, hendiduras palpebrales estrechas, nariz, aspecto tubular y boca pequeña con paladar ojival; **Figura 1A y 1B**), además de síndrome de DiGeorge. El 5/02/2021 se llevó a cabo el estudio de fluorescencia con hibridación *in situ* (FISH), que reportó delección de la secuencia específica LSI TUPLE1 (22q11.25).

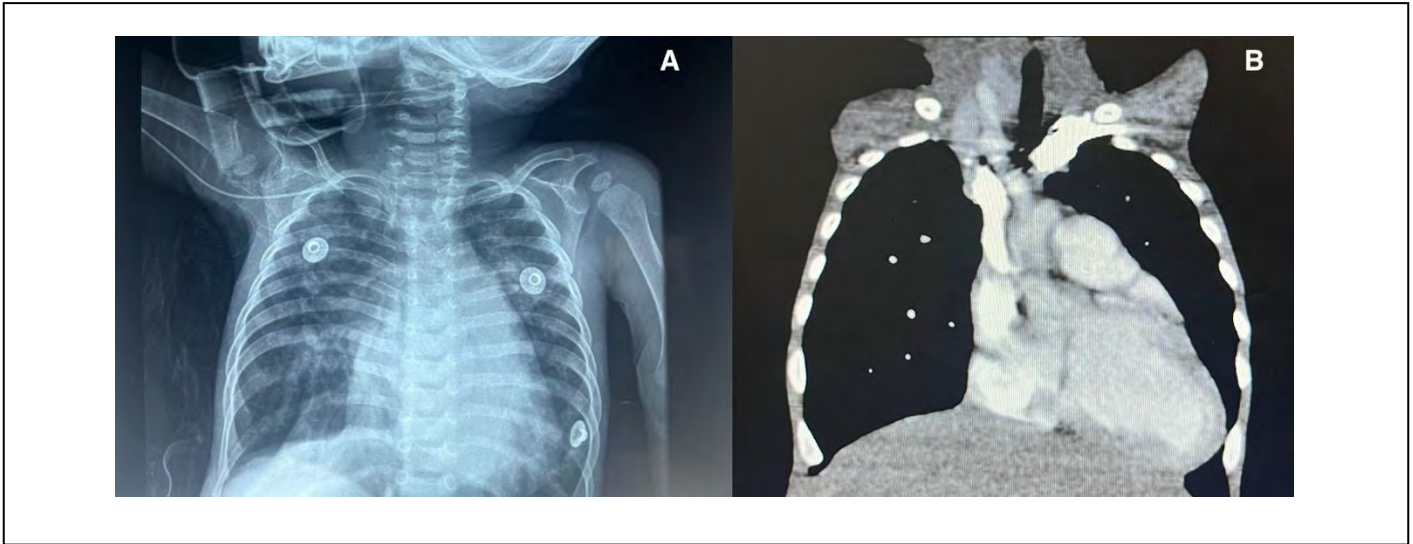
Los estudios de laboratorio informaron: panel de inmunoglobulinas (08/01/2021): IgA 72 mg/dL, IgG 436 mg/dL, IgM 59.7 mg/dL, IgE 477 UI/mL. El 09/02/2021 se detectaron subpoblaciones linfocitarias con linfopenia (1792 linfocitos totales), linfocitos T CD3+(1220/ $\mu$ L) CD4+(876/ $\mu$ L) CD8 (317/ $\mu$ L), CD19+ (304// $\mu$ L), y CD16+CD56+ (211/ $\mu$ L). La radiografía de tórax de ingreso con pobre sombra tímica **Figura 2A**. El 24/04/2020 se solicitó una tomografía computada de tórax, que reportó hipoplasia tímica. **Figura 2B**

Debido a la desnutrición severa e infecciones de repetición, se inició tratamiento con gammaglobulina intravenosa, en dosis de 1 g/kg mensual, con lo que tuvo reacción satisfactoria de los procesos infecciosos. Se realizó cerclaje pulmonar y posterior cierre de CIV y CIA con circulación extracorpórea. La evolución fue favorable, con mejoría del estado nutricional y control de los procesos infecciosos. Se dio de alta por mejoría clínica; sin embargo, hubo pérdida de seguimiento por más de tres años.

Reingresó al hospital a los 4 años de edad, con neumonía severa, descompensación de la cardiopatía y, nuevamente,



**Figura 1. A)** Paciente con ocho meses de edad. Se observa discreta hipoplasia malar, hendiduras palpebrales estrechas, nariz con aspecto tubular y boca pequeña con paladar ojival. **B)** Paciente a los 4 años de edad.



**Figura 2. A)** Radiografía de tórax al ingreso hospitalario. **B)** Tomografía de tórax que muestra hipoplasia tímica.

desnutrición severa (peso de 10.8 kg y talla de 89 cm). La tomografía de tórax reportó consolidación posterior en ambos campos pulmonares, con patrón de vidrio despulido y atelectasias laminares, ameritando su estancia en la Unidad de terapia intensiva de Pediatría, soporte ventilatorio fase III y amplio esquema antimicrobiano, con evolución satisfactoria. Actualmente, se encuentra estable. Se reinició el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa mensual.

## DISCUSIÓN

La descripción del epónimo del síndrome de DiGeorge, establecido por Angelo DiGeorge (1965), incluyó infantes con ausencia de timo (aplasia tímica) y glándulas paratiroides (hipoparatiroidismo).<sup>1</sup> Las alteraciones cardíacas congénitas, especialmente las que involucran el conducto de salida, se añadieron posteriormente a la lista de síntomas, contribuyendo a la teoría de la perturbación del desarrollo embrionario del tercer y cuarto arco faríngeo.<sup>2-4</sup> Hoy día se conoce que el síndrome provoca manifestaciones clínicas heterogéneas, por ejemplo: alteraciones gastrointestinales, renales, autoinmunidad, trastornos psiquiátricos y distintos grados de inmunodeficiencia.<sup>3</sup> En el caso aquí expuesto, la sospecha diagnóstica basada en infecciones severas, cardiopatía y hallazgos morfológicos distintivos llevó a la búsqueda intencionada de errores innatos de la inmunidad con características sindrómicas.

El síndrome de delección 22q11.2 es el desorden cromosómico por microdelección más frecuente en pacientes con síndrome de DiGeorge.

La hipoplasia tímica da como resultado rango variable de disfunción de células T. La mayoría de los pacientes con síndrome de DiGeorge tiene defectos leves en la cantidad de células T y, clínicamente, carecen de un comportamiento de inmunodeficiencia severa. Sin embargo, puede haber un espectro en el grado de linfopenia, y del 0.5 al 1% de los casos tienen completa ausencia de timo, lo que resulta en una severa inmunodeficiencia.<sup>3-5</sup> La atimia congénita se conoce como síndrome de DiGeorge completo y se reconoce por concentraciones menores de 5% de linfocitos T vírgenes/mm<sup>3</sup> o menos del 5% del total de linfocitos-T, que

sugiere un tipo de inmunodeficiencia combinada grave y amerita trasplante de timo. Una forma igualmente grave, conocida como forma "atípica" de síndrome de DiGeorge, se caracteriza por exantema y linfocitos T oligoclonales circulantes.<sup>4</sup>

En la paciente de este caso, quien manifestó hipoplasia tímica, se observó un cuadro clínico de inmunodeficiencia, con infecciones pulmonares severas y diferentes grados de linfopenia, por lo que el mantenimiento de terapia con inmunoglobulina endovenosa ha permitido una mejor respuesta a las infecciones. En este sentido se ha documentado un déficit funcional de linfocitos-B, ocasionalmente con hipogammaglobulinemia, en pacientes con síndrome de DiGeorge. En un estudio internacional se encontró que 6% de los pacientes mayores de 3 años tuvieron hipogammaglobulinemia y 3% de esta cohorte de 1023 pacientes con síndrome de DiGeorge se encontraron con gammaglobulina sustitutiva. Además, se ha encontrado que disminución progresiva de linfocitos-B de memoria por afectación de cooperación con el linfocito-T.<sup>6</sup>

Los informes de pacientes latinoamericanos con síndrome de DiGeorge son particularmente escasos. En México, Márquez-Ávila<sup>8</sup> reportó 62 pacientes con síndrome de delección 22q11.2, y de estos 37% tuvieron infecciones recurrentes.<sup>7</sup> Ramírez-Velazco emprendió un estudio con 39 pacientes con dismorfias sugerentes de con síndrome de DiGeorge, y de estos 22 tuvieron delección 22q11.2 y 14% inmunodeficiencia; sin embargo, no existen reportes de este tipo de estudios.<sup>8</sup>

En cuanto a la población Rarámuri, se carece de información acerca de errores innatos de la inmunidad. Del Rio y Nájera y colaboradores<sup>9</sup> realizaron un estudio para determinar la prevalencia de dolor musculoesquelético y enfermedad reumatológica en la población Rarámuri mayor de 18 años. Informaron una prevalencia de enfermedad reumática del 10.5%, con diagnósticos específicos de osteoartritis (6.6%), dolor lumbar (1.6%), espondiloartritis (0.8%), artritis reumatoide (0.5%), síndrome de dolor articular (0.5%) y fibromialgia (0.4%).<sup>9</sup>

El caso aquí reportado supone el primero informado en la población Tarahumara, con hallazgos faciales característicos



de síndrome de DiGeorge. Puesto que existen pocos informes de enfermedad inmunológica en la población Rarámuri, consideramos que en los países en vías de industrialización y particularmente en ciertas etnias, el diagnóstico puede estar infravalorado.

## CONCLUSIÓN

El síndrome por delección 22q11 provoca manifestaciones clínicas heterogéneas, incluidas múltiples anomalías cardíacas y enfermedades crónicas. Nuestro paciente tuvo la triada de cardiopatía, hipoplasia tímica e infecciones severas, lo que refleja la importancia del estado de inmunodeficiencia, que suele ser variable en esta patología y, por lo tanto, es necesario individualizar el tratamiento, particularmente la aplicación de gammaglobulina endovenosa en pacientes con la forma completa, incluso incompleta, de síndrome de DiGeorge.

En la población Rarámuri, actualmente no existen reportes de este tipo de errores innatos de la inmunidad, por lo que nuestro paciente ejemplifica la necesidad de buscar intencionadamente estos trastornos, sobre todo en quienes padecen infecciones severas, cardiopatías y características morfológicas distintivas. Es necesario llevar a cabo programas de detección de enfermedades, particularmente en poblaciones vulnerables.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Financiamiento


El presente artículo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

## REFERENCIAS

1. Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008; 28 (2): 353-66.
2. Kuo CY, Signer R, Saitta SC. Immune and Genetic Features of the Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018; 18 (12): 75.
3. Sullivan KE. DiGeorge syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome. In: Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA, eds. *Immunologic Disorders in Infants and Children.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004: 523.
4. Biggs SE, Gilchrist B, May KR. Chromosome 22q11.2 Deletion (DiGeorge Syndrome): Immunologic Features, Diagnosis, and Management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023; 23 (4): 213-222.
5. Derfalvi B, Maurer K, McDonald-McGinn DM, et al. B cell development in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Immunol.* 2016; 163: 1-9.
6. Addissie YA, McGinn DE, Porras AR, et al. 22q11.2 deletion syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A.* 2017; 173 (4): 879-888.
7. Márquez-Ávila CS, Vizcaíno-Alarcón A, García-Delgado C, et al. Velocardiofacial syndrome in Mexican patients: Unusually high prevalence of congenital heart disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015; 79 (11): 1886-1891.
8. Ramírez-Velazco A, Rivera H, Vásquez-Velázquez AI, et al. 22q11.2 deletion detected by in situ hybridization in Mexican patients with velocardiofacial syndrome-like features. *Colomb Med (Cali).* 2018; 49 (3): 219-222.
9. Del Río Nájera D, Santana N, Peláez-Ballestas I, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Raramuri people in Chihuahua, Mexico: a community-based study. *Clin Rheumatol.* 2016; 35 (Suppl 1): 43-52.

# Angioedema hereditario tipo 1, limitaciones de la terapia profiláctica con lanadelumab: a propósito de un caso

## Hereditary angioedema type 1, limitations for prophylactic therapy with Lanadelumab: Regarding a case

Martha Lizeth Fonseca-Becerra<sup>1</sup> , Juan Sebastián Betancur-Castro<sup>2\*</sup> , Leidy Camila Perilla-García<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Programa Soporte Dermatológico EPS Sanitas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia

<sup>2</sup> Programa Soporte Dermatológico EPS Sanitas, Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Universitario Mayor Méderi, Bogotá, Colombia

Fecha de recepción: 18/12/2023

Fecha de aceptación: 31/07/2023

Fecha de publicación: 30/12/2024

\*Correspondencia: Juan Sebastián Betancur-Castro. [juanbetacc@gmail.com](mailto:juanbetacc@gmail.com)

### Resumen

**Antecedentes:** El angioedema hereditario es un trastorno autosómico dominante causado por la deficiencia o disminución de la función del inhibidor C1. Es una enfermedad excepcional, con prevalencia relativamente baja. El tratamiento se centra en aliviar los síntomas y en la prevención a corto y largo plazo de los episodios agudos.

**Reporte de caso:** Paciente masculino de 53 años, con edema recurrente en la cara, las extremidades inferiores y el escroto, asociado con dolor abdominal desde los 20 años. Refirió antecedentes médicos de angioedema hereditario en familiares de primer grado de consanguinidad. Las pruebas de laboratorio reportaron concentraciones bajas de proteína plasmática (antigénica), C1-INH funcional y C4. Se le prescribieron diferentes protocolos de tratamiento sin reacción satisfactoria. Debido a la recurrencia de los síntomas, se le indicó tratamiento profiláctico con lanadelumab, pero manifestó eritema e induración en el sitio de aplicación, con posterior prurito generalizado, por lo que se suspendió la profilaxis.

**Conclusión:** El caso aquí expuesto es un ejemplo de la dificultad en el tratamiento y recaída del paciente después de intentar diversos protocolos, además del efecto adverso de la medicación profiláctica con lanadelumab, un fármaco poco documentado en la bibliografía médica de todo el mundo.

**Palabras clave:** Angioedema hereditario tipo 1; Proteína plasmática; Tratamiento profiláctico; Efecto adverso; Lanadelumab.

### Abstract

**Background:** Hereditary Angioedema is an autosomal dominant disorder caused by a lack or decrease in the function of the C1 inhibitor. It is a rare disease with low prevalence. Treatment focuses on symptom relief and short- and long-term prevention of acute attacks.

**Case report:** 53-year-old male patient, with recurrent edema in the face, feet, scrotum, associated with abdominal pain since he was 20 years old. Patient has a history of hereditary angioedema in first-degree relatives of consanguinity. Laboratory tests showed low levels of plasma protein (antigenic), functional C1-INH and C4. The patient received several medical treatments. Given the recurrence of symptoms, prophylactic management with Lanadelumab was indicated. However, the patient presented erythema and induration at the application site with subsequent secondary generalized pruritus. For this reason, prophylaxis was suspended.

**Conclusion:** This case of hereditary angioedema type 1 presents the difficulty in the treatment and the relapse of the patient after trying various therapies, as well as the finding of the adverse effect presented to the prophylactic medication with Lanadelumab, which has been poorly documented in the literature medical worldwide.

**Keywords:** Hereditary angioedema type 1; Plasmatic protein; Prophylactic management; Adverse event; Lanadelumab.

## ANTECEDENTES

El angioedema hereditario es un trastorno autosómico dominante causado por la deficiencia del inhibidor C1 (AEH tipo 1) o disminución de su función (AEH tipo 2); sin embargo, se han reportado casos de enfermedad en pacientes con concentraciones normales del inhibidor C1. El Angioedema hereditario tipo 1 representa el 85% de los casos. Es importante señalar que los pacientes no siempre tienen antecedentes familiares de la enfermedad, y aproximadamente el 25 % de los casos de angioedema hereditario tienen enfermedad de novo.<sup>1</sup>

El angioedema hereditario es una enfermedad excepcional, con una prevalencia de 1.1 y 1.6 por cada 50,000 habitantes en América del Norte y Europa, respectivamente.<sup>2</sup> En Latinoamérica, por tratarse de una enfermedad subdiagnosticada, no se cuenta con demasiada información, pero en México se documentó una prevalencia estimada de 0.805 por cada 50,000 habitantes en el año 2019, donde el 84.2% correspondieron al tipo 1, el 14.9% al tipo 2 y el 0.9% con inhibidor C1 normal. En Colombia se desconoce la prevalencia de angioedema hereditario.<sup>3</sup>

Dentro de la fisiopatología de la enfermedad, se manifiesta con alteración del inhibidor C1, que regula la vía del complemento, con subsiguiente aumento de la producción de bradicinina, alteración en la permeabilidad capilar, edema generalizado en los tejidos blandos y las mucosas, sin urticaria.<sup>4</sup>

Para el tratamiento de la enfermedad, según las guías de la Asociación Estadounidense de Angioedema Hereditario y la guía internacional WAO/EAACI, en los episodios agudos se estipulan concentrados de C1INH derivados del plasma (pdC1INH, Berinert) y el C1INH humano recombinante (rhC1INH, Ruconest), que se administran por vía endovenosa; además del inhibidor de la calicreína plasmática (Ecallantide) y el antagonista del receptor de bradicinina B2 (Icatibant), aplicados por vía subcutánea.<sup>5,6</sup>

El tratamiento profiláctico de primera línea, a largo plazo, consiste en Lanadelumab (anticuerpo monoclonal de la calicreína plasmática), Cinryze (tratamiento de reemplazo de pdC1INH por vía intravenosa) y Haegarda (tratamiento de reemplazo de pdC1INH por vía subcutánea). El tratamiento de segunda línea incluye Danazol por vía oral, que potencia la síntesis hepática de inhibidor C1, y los antifibrinolíticos (ácido tranexámico o ácido épsilon aminocaproico).<sup>7,8</sup>

En la bibliografía se han documentado casos de reacción adversa al tratamiento con Lanadelumab, casi siempre de tipo leve y con baja incidencia.<sup>9</sup> Es así como en el estudio HELP se informaron reacciones adversas al medicamento en menos del 20% de los pacientes, la mayor parte leves

en el 98.8%,<sup>10</sup> por ejemplo: dolor en el sitio de aplicación, infecciones virales de la vía respiratoria alta, cefalea, entre otros; sin embargo, del total de pacientes estudiados se informó solo un evento de reacción de hipersensibilidad, con interrupción del tratamiento. Este tipo de hallazgos fueron similares en el estudio de seguimiento posterior HELP OLE.<sup>11</sup>

Dentro de las escalas para la compresión del control de la enfermedad en pacientes con angioedema recurrente destaca el AECT (Angioedema Control Test), que analiza 4 ítems (frecuencia de los síntomas, afectación en la calidad de vida, impredecibilidad de aparición del cuadro y control de los síntomas con el tratamiento en las últimas 4 semanas); la puntuación mayor de 10 indica buen control y el valor menor de 10 evidencia mal control de la enfermedad.<sup>12</sup> Además, se cuenta con el AE-QoL (The Angioedema QoL Questionnaire), que consta de 17 preguntas en 4 dominios, donde se evalúa: funcionamiento, fatiga-estado de ánimo, miedo-vergüenza y comida durante las 4 semanas anteriores; la puntuación se interpreta mediante una escala lineal que va de 0 a 100, donde el valor de 100 indica el peor deterioro posible.<sup>13</sup>

## REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 53 años, originario de Toca, Boyacá, Colombia, sin antecedentes patológicos previos; antecedente de consumo frecuente de alcohol, sin exposición al tabaco, quien labora como agricultor. Inició con un cuadro clínico a los 20 años de edad, consistente en episodios de edema recurrente en la cara, las extremidades inferiores y el escroto, asociado con dolor abdominal, sin rash, que desaparecían de forma espontánea entre 24 y 48 horas, por lo que nunca asistió a consulta médica. Debido a los antecedentes en familiares de primer grado de consanguinidad (hermano, sobrinos e hijos) de angioedema hereditario tipo 1 (AEH-1), se le realizaron estudios de laboratorio en 2015 que reportaron concentraciones elevadas de proteína plasmática (antigénica) y C1-INH funcional, y concentraciones bajas del complemento C4 (**Cuadro 1**), en quien dado contexto clínico, antecedentes familiares del paciente, se consideró paciente cursaba con cuadro de Angioedema hereditario tipo 1, al paciente no le fueron repetidas las pruebas de laboratorio confirmatorio ni toma de pruebas genéticas por disentimiento del paciente.

En 2016 inició el protocolo para los episodios de edema con Icatibant (30 mg) por vía subcutánea, con adecuada respuesta y desaparición de los síntomas 20 minutos después de recibir el tratamiento. En el año 2021 se evidenció aumento de la frecuencia de los episodios (tres episodios en cuatro meses), con predominio de síntomas gastrointestinales, por lo que se decidió iniciar el tratamiento

**Cuadro 1.** Resultados de laboratorio efectuados en 2015

C1 inhibidor funcional	Referencia: normal mayor de 67	Resultado: 24 mg/dL
C1 inhibidor antigéno	Referencia:19.0-37.0	Resultado: menor a 3 mg/dL
Complemento C4	Referencia: 10-40	Resultado: 0.0 mg/dL



**Figura 1.** Abdomen-mesogastrio. Reacción local en el sitio de aplicación de Lanadelumab.

profiláctico a largo plazo con Danazol, en dosis de 100 mg cada 3 días por 3 semanas. Sin embargo, tuvo reacción adversa a la medicación, con aumento de las transaminasas. Tomando en cuenta el alto riesgo de hepatotoxicidad (antecedente de consumo de alcohol), se decidió cambiar el tratamiento a Lanadelumab, en dosis de 300 mg por vía subcutánea.

Desde la primera dosis manifestó eritema e induración en el sitio de aplicación, con posterior prurito generalizado (**Figura 1**). Se intentó administrar en dos ocasiones el medicamento, con la misma dosis, en un intervalo de dos semanas, pero siguió manifestando la misma reacción, por lo que se decidió suspender el tratamiento con Lanadelumab.

En la actualidad, el paciente manifiesta cinco episodios al año (el último se registró en junio de 2023), con dolor abdominal, para lo que recibe Icatibant con adecuada respuesta. Hoy día permanece en seguimiento trimestral en el servicio de Alergología, en Tunja, Boyacá, Colombia, con buena adherencia al tratamiento médico. La última valoración, llevada a cabo en julio de 2023, informó: AECT: 16 - AE-QoL:13, evidenciando buen control de la enfermedad y mejoría en la calidad de vida. Es importante destacar que al momento de establecer el diagnóstico de la enfermedad, las escalas de clinimetría no fueron documentadas en la historia clínica, por lo que no se hizo la comparación de las mismas.

## DISCUSIÓN

El caso aquí expuesto supone un desafío clínico significativo al abordar el angioedema hereditario tipo 1, en un paciente con antecedentes familiares de la enfermedad. La manifestación clínica se caracteriza por episodios recurrentes de edema facial y abdominal desde una edad temprana, y coincide con la bibliografía acerca del tema.

Los estudios realizados en 2015 reportaron concentraciones bajas del inhibidor funcional C1, antígeno y complemento C4, validando en angioedema hereditario tipo 1 en el paciente. El tratamiento inicial con Icatibant para el control de los episodios fue efectivo; sin embargo, la progresión de la enfermedad motivó la exploración de opciones profilácticas. La introducción de Danazol en 2021 no demostró eficacia, lo que llevó a la transición a Lanadelumab. Aunque esta terapia parecía prometedora, los efectos adversos locales persistieron (evidenciados por eritema e induración), por lo que se decidió suspenderlo. Esta reacción atípica plantea interrogantes de la variabilidad en las respuestas individuales al tratamiento y subraya la rareza de los efectos adversos locales significativos, especialmente en una terapia que se considera bien tolerada.

Es importante destacar que, actualmente en Colombia, dentro de la práctica clínica, Danazol y Lanadelumab se prescriben como tratamiento profiláctico a largo plazo. Si bien Lanadelumab es un medicamento de primera línea, en Colombia tiene disponibilidad limitada, debido al alto costo, por lo que al inicio del tratamiento no le fue indicado al paciente. Danazol es un fármaco con excelente costo-beneficio y de fácil disponibilidad, por lo que se le indicó al paciente de primera intención, a pesar de ser suponer un tratamiento de segunda línea.

La complejidad del angioedema hereditario tipo 1 se refleja en la diversidad de respuestas al tratamiento, y resalta la importancia de considerar enfoques personalizados, según el contexto clínico de cada paciente. La limitación principal en este caso radica en la falta de éxito con los tratamientos profilácticos prescritos hasta el momento.

Es importante realizar estudios e investigaciones adicionales acerca del angioedema hereditario tipo 1, con la finalidad de comprender mejor la patogénesis y, por ende, mejorar las estrategias de tratamiento actuales.

## CONCLUSIONES

Del caso aquí reportado destaca la necesidad de un enfoque integral para el tratamiento del angioedema hereditario tipo 1, incorporando evaluaciones continuas y adaptando las estrategias terapéuticas según la evolución del paciente. La rareza de los efectos adversos locales recalca la importancia de la vigilancia estrecha y exploración de alternativas de tratamiento en pacientes con angioedema hereditario tipo 1 de difícil control.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Financiamiento

Los autores declaran que no tienen relación comercial ni financiera con ningún patrocinador.

## REFERENCIAS

1. Zafrá H. Hereditary Angioedema: A Review. *WMJ* 2022; 121 (1): 48-53.
2. Rosi-Schumacher M, Shah SJ, Craig T, Goyal N. Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2021; 6 (3): 394-403. doi: 10.1002/lio2.555

3. Nieto S, Madrigal I, Contreras F, Vargas ME. Real-world experience of hereditary angioedema (HAE) in Mexico: A mixed-methods approach to describe epidemiology, diagnosis, and treatment patterns. *World Allergy Organ J* 2023; 16 (9): 100812. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100812
4. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 2020; 382 (12): 1136-1148. doi: 10.1056/NEJMra1808012
5. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema. The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022; 77 (7): 1961-1990. doi: 10.1111/all.15214
6. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, et al. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther* 2023; 40 (3): 814-827. doi: 10.1007/s12325-022-02401-0
7. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9 (1): 132-150.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046
8. Caballero T. Treatment of Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021; 31 (1): 1-16. doi: 10.18176/jiaci.0653
9. Bova M, Valerieva A, Wu MA, Senter R, et al. Lanadelumab Injection Treatment For The Prevention Of Hereditary Angioedema (HAE): Design, Development And Place In Therapy. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 3635-3646. doi: 10.2147/DDDT.S192475
10. Lumry WR, Weller K, Magerl M, et al. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. *Allergy* 2021; 76 (4): 1188-1198. doi: 10.1111/all.14680
11. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy* 2022; 77 (3): 979-990. doi: 10.1111/all.15011
12. Weller K, Donoso T, Magerl M, et al. Validation of the Angioedema Control Test (AECT)-A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (6): 2050-2057.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.038
13. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Weerasubpong P, et al. Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) - interpretability and sensitivity to change. *Health Qual Life Outcomes* 2019; 17 (1): 160. doi: 10.1186/s12955-019-1229-3



# Neutropenia congénita y enfermedad de injerto contra huésped aguda postrasplante en un lactante. Reporte de caso

## Congenital neutropenia and acute graft-versus-host disease in an infant. A case report

Cristian Jesús Huchim-Peña<sup>1\*</sup> , Emiliano Catana-Gallegos<sup>2</sup> , Nayibe Getsemaní Martín-Burgos<sup>2</sup> , Jesús Esteban Ambrosio Pacheco-Sierra<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Servicio de Patogénesis Molecular, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Ciudad de México, México

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México

<sup>3</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Campeche, Campeche, México

Fecha de recepción: 22/02/2024

Fecha de aceptación: 11/05/2024

Fecha de publicación: 30/12/2024

\*Correspondencia: Cristian Jesús Huchim-Peña. cristian.1204@hotmail.com

### Resumen

**Antecedentes:** La neutropenia congénita es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por una disminución en el recuento de neutrófilos. Se clasifica en leve, moderada o grave. Dentro de las opciones de tratamiento se incluye el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; no obstante, la enfermedad de injerto contra huésped supone una complicación importante.

**Reporte de caso:** Paciente de 2 años de edad, con antecedentes médicos de neutropenia congénita. Cursó con abscesos en la piel cabelluda y celulitis preseptal, tratados satisfactoriamente. Luego de la evaluación multidisciplinaria, se inició el protocolo para recibir trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas de donador no relacionado. Se estableció el diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped, que complicó el pronóstico y, finalmente, dio como resultado el fallecimiento de la paciente.

**Conclusión:** La enfermedad de injerto contra huésped sigue siendo una complicación importante en pacientes que reciben trasplantes alogénicos de células progenitoras hematopoyéticas. La identificación, abordaje y tratamiento tiene relevancia clínica, debido a la elevada morbilidad y mortalidad asociadas.

**Palabras clave:** Neutropenia congénita; Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; Enfermedad de injerto contra huésped.

### Abstract

**Background:** Congenital neutropenia is a primary immunodeficiency characterized by quantitative anomalies in neutrophil counts. It is classified as mild, moderate, or severe. Hematopoietic stem cell transplantation stands as a potential therapeutic intervention; nevertheless, graft-versus-host disease emerges as a main complication.

**Case report:** We report the case of a 2-year-old female patient, with a history of congenital neutropenia. She had scalp abscesses and preseptal cellulitis, which were satisfactorily treated. After a multidisciplinary approach, a protocol was initiated to receive an allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant; graft versus host disease was subsequently diagnosed, ultimately resulting in death of the patient.

**Conclusion:** Graft-versus-host disease remains a significant complication in patients who undergo allogeneic hematopoietic stem cell transplants. Its recognition, management, and treatment are clinically relevant aspects given the substantial degree of associated morbidity and mortality.

**Keywords:** Congenital neutropenia; Hematopoietic stem cell transplantation; Graft-versus-host-disease.



## ANTECEDENTES

Los neutrófilos corresponden a la línea mieloide y pertenecen a células relacionadas con la inmunidad innata. Los trastornos de los neutrófilos se dividen en cualitativos y cuantitativos.<sup>1</sup> La neutropenia congénita es una alteración cuantitativa que pertenece al grupo de las inmunodeficiencias primarias y se clasifica en leve, moderada y grave.<sup>2,3</sup> La etiología más frecuente es la mutación en el gen ELANE.<sup>4</sup>

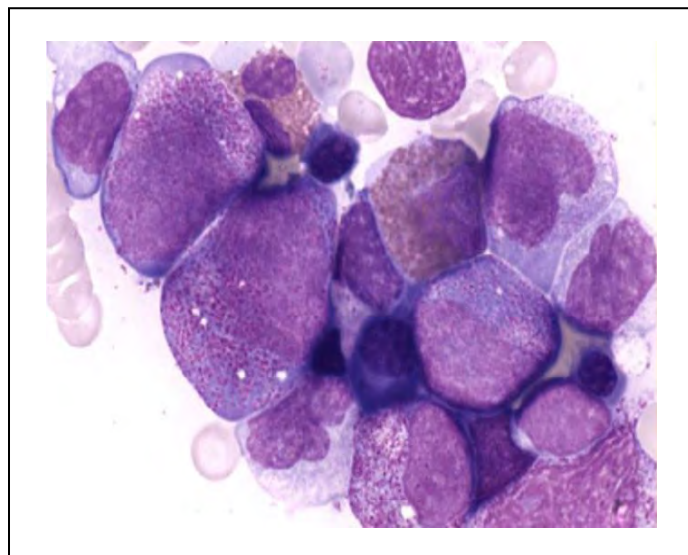
El tratamiento actual de pacientes con neutropenia congénita consiste en la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) humano recombinante.<sup>3</sup> El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el único tratamiento en pacientes con neutropenia congénita resistente al tratamiento con G-CSF. La principal complicación, con alto grado de morbilidad y mortalidad, es la enfermedad de injerto contra huésped (EICH).<sup>3,5</sup>

## REPORTE DE CASO

Paciente de 2 años de edad, nacida de un primer embarazo, mediante parto eutócico (se desconocen la edad gestacional y el Apgar), con egreso del binomio a las 72 horas del evento obstétrico. Recibió alimentación con fórmula láctea desde el nacimiento, nutrición complementaria e integración a la dieta familiar a los 6 meses y 11 meses, respectivamente. Dentro de los antecedentes médicos familiares destacan: padre sano y madre con diagnóstico de neutropenia congénita desde el nacimiento, sin endogamia ni consanguinidad.

A los tres meses de edad fue hospitalizada por la aparición de abscesos en la piel cabelluda y el párpado superior derecho, durante 60 días. Fue enviada a un nosocomio de tercer nivel de atención para su atención multidisciplinaria, debido a la sospecha de neutropenia congénita.

El estudio de aspirado de médula ósea demostró hallazgos compatibles con neutropenia crónica (**Figura 1**), por lo que se prescribió filgrastim 50 µg por vía subcutánea, tres veces por semana, y trimetoprima-sulfametoxazol en dosis de 5 mg/kg/

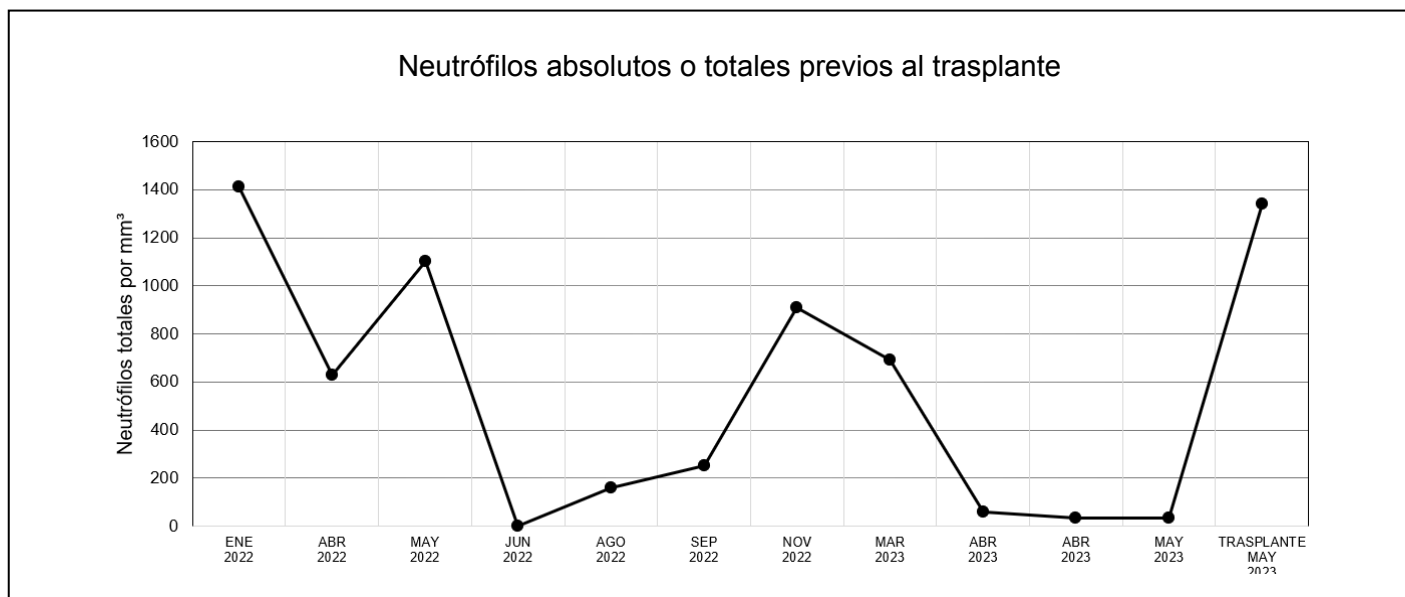


**Figura 1.** Serie blanca detenida en etapa de maduración de promielocitos y abundantes eosinófilos. Cortesía de Pathologyoutlines.com

día por vía oral. Desde la última hospitalización se mantuvo asintomática y sin procesos infecciosos; además, por secuenciación de exoma, se encontró la variante patogénica c242G>C p.Arg91Pro heterocigota en el gen de elastasa de neutrófilos (ELANE). Las cifras de neutrófilos durante un año y previas al trasplante se describen en la **Figura 2**.

Se inició el protocolo de tratamiento con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico de donador no relacionado, 100% compatible, al segundo año de vida. Luego del procedimiento, se instauró micofenolato 600 mg/m<sup>2</sup>, tacrolimus 0.1 mg/kg/día, fluconazol 6 mg/kg y aciclovir 1500 mg/m<sup>2</sup> por vía subcutánea.

Siete días posteriores manifestó taquibradiarritmia y episodios febriles de hasta 38.7° C. En la exploración física se encontraron: dermatosis diseminada con superficie corporal afectada del 36%, caracterizada por máculas eritematosas, mal delimitadas e irregulares; pápulas eritematosas de



**Figura 2.** Tendencia a la baja de neutrófilos.



**Figura 3.** Dermatitis diseminada, caracterizada por máculas eritematosas, mal delimitadas e irregulares, con pápulas eritematosas de bordes regulares bien definidos (Imagen autorizada para su publicación por parte de la Dra. Natalia del Carmen Negroe Ocampo, Oncóloga pediatra).

bordes regulares bien definidos y prurito (**Figura 3**); cuadro compatible con EICH estadio 2, grado I, por lo que se inició tratamiento con tocilizumab 12 mg/kg, metilprednisolona 2 mg/kg/día, tacrolimus por vía tópica cada 8 horas, antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos. De manera simultánea se sospechó EICH hepática, debido a la elevación de las concentraciones de alanina aminotransferasa (567 U/L) y aspartato aminotransferasa (398 U/L). Dos días después tuvo convulsiones tónico-clónicas generalizadas, por lo que recibió dos dosis de midazolam 0.3 mg/kg, además de depresión respiratoria luego del segundo rescate, que requirió tratamiento avanzado de la vía aérea, con lo que manifestó una tercera convulsión, requiriendo impregnación con levetiracetam 60 mg/kg.

Después de ingresar a la unidad de terapia intensiva pediátrica, se solicitó una tomografía de cráneo que evidenció edema cerebral difuso, sin diferenciación de sustancia gris-blanca y colapso del sistema ventricular. Pese a los esfuerzos médicos y el subsiguiente deterioro del estado clínico de la paciente, resultó en muerte cerebral confirmada de acuerdo con los criterios de la Academia Americana de Neurología de 2021, en el día 15 postrasplante.

## DISCUSIÓN

La EICH es la principal complicación multisistémica en pacientes que reciben trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>5</sup> Después de la lesión del epitelio intestinal, inducida por el tratamiento de acondicionamiento, la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-12, IFN $\gamma$  y TNF) activa la quimiotaxis de células del receptor, lo que genera patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados con daño (DAMP), esto a su vez induce la interacción de células presentadoras de antígenos (APC) y células T-CD4+ y, simultáneamente, las APC del donante potencian la enfermedad mediante linfocitos T-CD8+ y presentación cruzada

de antígeno leucocitario humano (HLA) del huésped, desencadenando la apoptosis de los nichos de células madre de tejidos diana susceptibles, por ejemplo: queratinocitos, células madre intestinales y células basales asociadas de Paneth.<sup>6</sup>

Los factores de riesgo incluyen: edad avanzada del donante o receptor, periodo del tratamiento de acondicionamiento, tipo de trasplante, mayor cantidad de células T en el inóculo y, el más importante, diferencia en los antígenos del sistema HLA entre el donante y el receptor.<sup>7</sup> Los factores de riesgo del caso aquí expuesto fueron: tipo de trasplante (clasificado autólogo no relacionado), edad y género.

La EICH aguda se manifiesta clínicamente con exantema diseminado y pruriginoso en el tronco, cuello y pies, aproximadamente entre 14 a 21 días posinjerto.<sup>8</sup> El segundo órgano más afectado es el tubo digestivo, con síntomas gastrointestinales (anorexia, disfagia, íleo paralítico y diarrea exudativa, con o sin dolor abdominal, e incluso sanguinolenta en caso de úlceras en la mucosa). El hígado se afecta con menor frecuencia (< 20% de los casos), con elevación de bilirrubinas y aumento leve de transaminasas.<sup>6</sup>

La paciente de este caso manifestó síntomas compatibles con EICH aguda siete días después del trasplante. Luego de confirmar este diagnóstico (etapa 2, grado I), se sugirió tratamiento con corticosteroides sistémicos y anticuerpo monoclonal humanizado anti-receptor IL-6 (tocilizumab), debido a la resistencia del tratamiento. Además del exantema y los picos febriles tuvo elevación de aminotransferasas. En el contexto de EICH, el daño hepático suele acompañarse de alteraciones en la piel o el sistema gastrointestinal, que aunque puede sospecharse por la elevación de transaminasas, el signo temprano más común es el aumento de las concentraciones séricas de bilirrubinas y fosfatasa alcalina.<sup>8</sup> En nuestro caso no hubo evidencia de aumento de estas enzimas.

La paciente recibió tratamiento profiláctico con micofenolato 500 mg/m<sup>2</sup> por vía subcutánea y tacrolimus 0.1 mg/kg/día. Esta combinación ha reportado eficacia en la prevención de EICH aguda y crónica. En un estudio retrospectivo, efectuado en pacientes que recibieron trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, se observó buena tolerancia, menor incidencia de mucositis y reducción de nutrición parenteral total y analgesia narcótica; sin embargo, el tamaño de la muestra fue insuficiente, lo que significó una limitante.<sup>9</sup>

El tratamiento en pacientes con EICH aguda grado I consiste en glucocorticoides y, según la gravedad de la enfermedad, dependerá la vía de administración; en pacientes con grados II-IV se recomienda metilprednisolona mg/kg/día por 14 días. En caso de resistencia al tratamiento con corticosteroides, se ha optado por tocilizumab, con adecuada eficacia y reconstitución de células T reguladoras, y disminución de la gravedad de la enfermedad.<sup>10</sup>

La afectación del sistema nervioso central en sujetos con EICH aguda, secundaria a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico, es rara. Debido a los hallazgos neurológicos postrasplante (convulsiones, disminución del estado de consciencia y coma), es importante descartar otras causas comunes de complicaciones (fármacos e infecciones).<sup>4</sup>

## CONCLUSIÓN

La enfermedad de injerto contra huésped es una complicación multisistémica grave en pacientes que reciben trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, y aunque el diagnóstico es evidente de manera temprana y existe tratamiento profiláctico, se caracteriza por alta morbilidad y mortalidad.

## Conflictos de interés

Los autores de este artículo declaran no tener conflictos de interés.

## Financiamiento


El presente artículo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

## REFERENCIAS

1. Justiz-Vaillant AA. Neutropenia - StatPearls - NCBI Bookshelf. National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507702/?report=reader>.
2. Seoane-Reula ME, de Arriba-Méndez S. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019; 2: 415-35.
3. Guzmán-Cotaya R, Baeza-Bastarrachea R, Espinosa-Padilla SE. Neutropenia congénita. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2021; 30 (1): 24-27. doi: 10.35366/100114
4. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, et al. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3 (1). doi: 10.1038/nrdp.2017.32
5. Malard F, Holler E, Sandmaier BM, Huang H, et al. Acute graft-versus-host disease. *Nat Rev Dis Primers* 2023; 9 (1): 27. doi: 10.1038/s41572-023-00438-1
6. Moreno DF, Cid J. Enfermedad del injerto contra el receptor. *Medicina Clin* 2019; 152 (1): 22-28. doi: 10.1016/j.medcli.2018.07.012
7. Ballester-Sánchez R, Navarro-Mira M, Sanz-Caballer J, Botella-Estrada R. Aproximación a la enfermedad injerto contra huésped cutánea. *Actas Dermo Sifiliogr* 2016; 107 (3): 183-193. doi: 10.1016/j.ad.2015.10.003
8. Jaramillo-Esparza CM, Consuelo-Sánchez A, Acosta-Rodríguez-Bueno CP, et al. Enfermedad injerto contra huésped gastrointestinal y hepático en pacientes pediátricos con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018; 83 (4): 385-392. doi: 10.1016/j.rgmx.2017.10.002
9. Hashmi H, Bhandari S, Dhanoa J, et al. Clinical Outcomes Using Mycophenolate and Tacrolimus for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplant: A Single Institution Experience. *Cureus* 2020; 12 (2): e6893. doi:10.7759/cureus.6893
10. Yucebay F, Matthews C, Puto M, et al. Tocilizumab as first-line therapy for steroid-refractory acute graft-versus-host-disease: analysis of a single-center experience. *Leuk Amp Lymphoma* 2019; 60 (9): 2223-2229. doi: 10.1080/10428194.2019.1573996

# La vacunación en México, desde las expediciones del Dr. Francisco Javier de Balmis hasta el COVID-19 (SARS-Cov-2)

## Vaccination in Mexico, from the expeditions of Dr. Francisco Javier de Balmis to COVID-19 (SARS-Cov-2)

Alejandro Hernández-Solís<sup>1</sup> , Andrea Hernández-de la Torriente<sup>1</sup>, Eliasib Mojica-Jaimes<sup>2</sup>, Fryda Jareth Serna-Valle<sup>3</sup>, Merari Velazquez-Gachuz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México

<sup>2</sup> Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Estado de México

<sup>3</sup> Universidad Anáhuac México, Ciudad de México

Reception date: 30/03/2023

Acceptance date: 20/03/2024

Publication date: 30/12/2024

\*Correspondencia: Alejandro Hernández Solís. drhernandezsolis@yahoo.com.mx

### Resumen

Las vacunas son uno de los descubrimientos más importantes de la humanidad, pues representan una intervención efectiva para proteger a la población contra las enfermedades infectocontagiosas. Con motivo de la campaña de vacunación de COVID-19 se recuerda la hazaña del Dr. Francisco Javier de Balmis y Berenguer en la "Real Expedición Filantrópica de la Vacuna", por la importancia de la vacunación a través de los años y recalando que la Campaña Nacional de Vacunación contra el COVID-19 en México se inició en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

**Palabras clave:** Dr. Balmis; COVID-19; Campaña de vacunación.

### Abstract

Vaccines are one of the most important discoveries of humanity, being an effective intervention to protect the population against infectious diseases. When the Covid-19 vaccination campaign, the feat of Doctor Francisco Javier de Balmis y Berenguer in the "Royal Philanthropic Vaccine Expedition" is remembered due to the importance that vaccination has had over the years and mentioning that The National Vaccination Campaign against COVID-19 in Mexico began at the "Dr. Eduardo Liceaga" General Hospital of Mexico.

**Keywords:** Dr. Balmis; COVID-19; Vaccination campaign.

### ANTECEDENTES

Las vacunas son uno de los descubrimientos más relevantes en la historia de la medicina, representan la intervención más efectiva para proteger a la población vulnerable contra enfermedades infectocontagiosas. Los registros más antiguos conocidos datan del siglo VII, cuando los monjes budistas ingerían veneno de serpiente con la finalidad de volverse inmunes. En China, en el siglo X, se inoculaba el virus de la viruela de un enfermo a un individuo sano. En el siglo XVIII se practicó la inmunización contra el sarampión y en el siglo XX se descubrió la vacuna contra la tuberculosis.<sup>1,2</sup>

Uno de los precursores de la vacunación en el Continente Americano fue el Dr. Francisco Javier de Balmis y Berenguer, nacido en Alicante, España (1753-1819). Fue un cirujano militar que inmunizaba contra la viruela, tomando secreciones de las ampulas de los enfermos, sobre todo infantes, debido a su elevada respuesta inmunológica, aplicándola mediante una escarificación en la piel.<sup>3</sup> **Figura 1**

#### Expediciones del Dr. Balmis

El Dr. Balmis se dio a la tarea de convencer al emperador Carlos IV de realizar una expedición sanitaria a La Nueva España para vacunar a su población, que en aquél entonces





**Figura 1.** Busto del Dr. Francisco Javier Balmis creado por el artista Miguel Bañuls, donado a la Facultad de Medicina de la UMH en San Juan de Alicante en 2019.

mostraba alta mortalidad, y aplicar la recién descubierta vacuna de la viruela. El barco contratado fue la corbeta María Pita y la expedición fue nombrada “Real Expedición Filantrópica de la Vacuna”, también conocida como “Expedición Balmis”. En 1803 se embarcó con 22 niños enfermos, que fueron autorizados por sus padres para hacer el viaje e iniciar la vacunación. De allí viajó a San Juan de Puerto Rico, La Guaira, Puerto Cabello, Caracas, La Habana, Mérida, Veracruz y la Ciudad de México. A su arribo le fue difícil convencer al virrey de la Nueva España, José de Iturrigaray, pero finalmente él y su hijo fueron vacunados, así mismo el virrey obstaculizó cuanto pudo la campaña de vacunación, desobedeciendo la orden del rey, porque quería cobrar por el servicio. Posteriormente se enviaron delegaciones para iniciar la vacunación hacia regiones controladas por la corona española, llegando hasta la Patagonia y viajando a Filipinas y el sudeste asiático donde vacunó a miles de personas. La técnica del Dr. Balmis contó con un gran rechazo, sobre todo por las autoridades eclesiásticas, pero gracias a su perseverancia predominó la aceptación y difusión. Durante su trayectoria publicó el texto “Instrucción sobre la introducción y conservación de la vacuna”. El Dr. Balmis siempre tendrá un sitio destacado en la inmunología mundial, porque salvó de la muerte a miles de adultos y niños en España, Iberoamérica y el Sudeste Asiático.<sup>4,5</sup>

### Programa de Vacunación Universal

En la actualidad, México cuenta con un Programa de Vacunación Universal, público y gratuito, considerado a nivel mundial uno de los más completos, pues promueve accio-

nes de prevención, protección y erradicación de enfermedades infectocontagiosas. El programa está dirigido a niños, adolescentes y población vulnerable, con altos índices de cobertura. En 1973 se creó el Programa Nacional de Inmunizaciones, con el que se organizó la vacunación masiva y se inició la aplicación simultánea de cinco vacunas contra siete enfermedades (BCG, Sabin, DPT, anti-sarampión y anti-toxoide tetánico).<sup>6</sup>

El rechazo a la vacunación varía según los contextos socio-culturales de la población, y los argumentos más frecuentes son: reacciones adversas que estas puedan ocasionar, aparición de enfermedades, no haber evidencia científica de la inocuidad de la vacuna, entre otros. La oposición a la vacunación provoca un conflicto entre el derecho individual de no vacunarse y el derecho colectivo a la salud, pues es responsabilidad de cada individuo contribuir con la inmunidad de toda la comunidad.<sup>7,8</sup>

Sumado a esto se ha reportado que en municipios de estados como Chiapas, caracterizados por alta marginación, la cobertura de vacunación en la población infantil de entre 18-59 meses de edad es apenas del 22%, incluso un estudio demostró que entre 2015 y 2017 se registraron 4,233,212 nacimientos en instituciones del sector salud, mientras que la cantidad de dosis aplicadas durante ese mismo periodo para este grupo etario fue de 3.68 millones de vacunas, por lo que el acceso a la vacunación continúa siendo un reto para alcanzar una cobertura universal en la población mexicana.<sup>9</sup>

El desarrollo de nuevas vacunas supone un gran reto para los diferentes países, pues representa un proceso complejo en el que deben someterse a protocolos de revisión y aprobación por parte de dependencias sanitarias nacionales e internacionales para su uso en la población abierta; desarrollar una nueva vacuna tiene un costo aproximado de entre 314 y 2800 millones de dólares, y pueden pasar entre 10 y 15 años para su autorización.<sup>6</sup>

### Estrategia Nacional de Vacunación contra el COVID-19

A finales del 2019 apareció una nueva enfermedad en todo el mundo: COVID-19 (SARS-CoV-2). Los estudios epidemiológicos iniciales mostraron que se expandía rápidamente y provocaba una mortalidad global del 2.3%, por lo que requirió el desarrollo de una vacuna para frenar esta pandemia, que estaba matando a millones de personas. El primer genoma completo del virus fue publicado el 10 de enero de 2020, logrando implementar nuevas tecnologías para comenzar su fabricación a gran escala; iniciando el 16 de marzo de 2020, en Estados Unidos, el primer ensayo clínico. Actualmente existen alrededor de una docena de vacunas autorizadas para su aplicación en humanos, en 64 países. Las siguientes vacunas están incluidas en la lista de la OMS para aplicación en caso de urgencia: BNT162b2 de Pfizer-BioNTech, Oxford/AstraZeneca, Ad26.CoV2.S de Janssen, Moderna (ARNm-1273), Sinopharm, CoronaVac de Sinovac, BBV152 (Covaxin) de Bharat Biotech, Covishield, Covavax, Nuvaxovid y Cansino.<sup>10-12</sup>

Hasta el 16 de agosto de 2023 se reportaron 769,806,130 casos confirmados y 6,955,497 defunciones en todo el mundo. En México, de enero a agosto de 2020, el COVID-19 fue





**Figura 2.** Enfermera María Irene Ramírez, primera persona en México en recibir la vacuna contra el COVID-19, en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, el 24 de diciembre de 2020.

la segunda causa de muerte en hombres y la tercera en mujeres, se hasta la fecha se han confirmado 7,633,355 casos totales y 334,336 defunciones.<sup>13</sup>

La vacunación es una de las medidas más importantes para prevenir esta enfermedad, se estima que el 75-90% de la población debe estar vacunada para obtener inmunidad de rebaño. El éxito de los programas de vacunación depende de la disponibilidad y efectividad de las vacunas, y de la disposición de la población para aceptar la vacunación. En México están autorizadas para uso de emergencia las siguientes vacunas: Pfizer-BioNTech, Cansino, COVAX, AstraZeneca, Sputnik V, Sinovac, Janssen y Moderna.<sup>14,15</sup>

El 24 de diciembre de 2020 se inició la campaña de vacunación contra el COVID-19 en México en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, donde la prioridad de vacunación fue el personal médico de primera línea de lucha contra este virus; la primera persona en recibir la vacuna fue la enfermera María Irene Ramírez, jefa del servicio de Enfermería del Hospital General Rubén Leñero en la CDMX, con la vacuna de Pfizer-BioNTech. El acto fue supervisado por las autoridades Gubernamentales y Sanitarias.<sup>16</sup> **Figura 2.**

Hoy en día el 78% de la población adulta en México cuenta con al menos una vacuna contra el COVID-19, lo que significa que desde el 24 de diciembre 69,478,811 personas han recibido al menos una dosis. De ese total, el 75% (n = 51,763,221 personas), cuenta con esquema com-

pleto de vacunación, y el 25% restante, equivalente a 17,715,590 personas, tiene medio esquema, lo que resulta en 222,226,293 dosis de vacunas aplicadas en el país (**Cuadro 1**).<sup>13,15</sup> México se encuentra desarrollando una vacuna propia, denominada Patria, a través de la alianza del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) con el Laboratorio Avimex. La vacuna Patria ha superado ensayos preclínicos y clínicos de fase 1 y 2 con éxito. La vacuna se obtiene del ADN del paramixovirus y se realizan las modificaciones, para que en conjunto con el ADN del SARS-CoV-2, la proteína S se mantenga fija y puedan generar anticuerpos. La vacuna podrá aplicarse por vía intramuscular o intranasal.<sup>17,18</sup> Es importante continuar con campañas que generen mensajes claros acerca de la eficacia, seguridad y beneficios relacionados con la disminución de la morbilidad y mortalidad, y de esta forma evitar hospitalizaciones y prevenir discapacidades a largo plazo.<sup>15,17,19</sup>

## CONCLUSIÓN

Con motivo de la intensa campaña de vacunación del COVID-19 se recuerda la hazaña del Dr. Francisco Javier de Balmis y Berenguer en la "Real Expedición Filantrópica de la Vacuna", por la importancia que ha tenido la vacunación a través de los años, y haciendo mención que la Campaña Nacional de Vacunación contra el COVID-19 en México comenzó en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, en la Ciudad de México, colonia Doctores, cuyas avenidas

**Cuadro 1.** Vacunas administradas COVID-19-Mexico. Observatorio de Vacunas UNAM 03 de marzo de 2023.

Fecha	Dosis administradas	Personas vacunadas	Completamente vacunadas	% completamente vacunadas
03/03/2023	223,158,993	97,179,493	81,849,962	64.60%
03/02/2023	225,063,079	99,071,001	82,652,919	65.23%
20/01/2023	225,063,079	99,071,001	82,652,919	65.23%
12/01/2023	225,063,079	99,071,001	82,652,919	65.23%
03/01/2023	225,063,079	99,071,001	82,652,919	65.23%
16/12/2022	225,063,079	99,071,001	82,652,919	65.23%
09/12/2023	225,063,079	99,071,001	82,652,919	65.23%
02/12/2023	225,063,079	99,071,001	82,652,919	65.23%
18/11/2022		99,019,438		
07/10/2022	223,158,993	97,179,493	81,849,962	64.60%
16/09/2022	209,673,612	97,018,292	79,947,470	63.10%
02/09/2022	209,673,612	97,372,242	79,947,470	63.10%
26/08/2022	209,673,612	96,023,760	79,947,470	63.10%
19/08/2022	209,673,612	95,128,554	79,947,470	63.10%
12/08/2022	209,673,612	94,736,020	79,947,470	63.10%

llevan nombres de destacados médicos de la historia de la Salud Pública de México y una de sus calles colindantes lleva el nombre de Dr. Balmis.

### Conflictos de interés

Los autores de este artículo declaran no tener conflictos de interés.

### Financiamiento

El presente artículo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

### REFERENCIAS

- Berdasquera Corcho D, Cruz Martínez G, Suárez Larreinaga CL. La vacunación: Antecedentes históricos en el mundo. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2000; 16: 375-378.
- Quezada A. Viñeta Histórica, Los orígenes de la vacuna. *Rev Medicina Clínica los Condes* 2020; 31: 367-73.
- Tuells J, Duro-Torrijos JL. El viaje de la vacuna contra la viruela: una expedición, dos océanos, tres continentes y miles de niños. *Gac Med Mex* 2015; 151: 416-425.
- Asensi Botet F. La real expedición filantrópica de la vacuna (Xavier de Balmis/Josep Salvany): 1803-1806. *Rev Chil Infectol* 2009; 26: 562-567.
- Laval E. La expedición de Balmis. *Rev Chil Infectol* 2003; 20: 107-108.
- Zúñiga Carrasco IR, Caro LJ. Grupos antivacunas: el regreso global de las enfermedades prevenibles. *Rev Latin Infect Pediatr* 2018; 31 (1): 17-21.
- Hortal M, Di Fabio JL. Rechazo y gestión en vacunaciones: sus claroscuros. *Rev Panam Salud Publica* 2019; 43: 54.
- Urbiztondo L, Borràs E. Reticencia y rechazo ante la vacunación: un riesgo emergente. *Rev Enf Emerg* 2019; 18 (1): 3-6.
- Hernández-Ávila M, Palacio-Mejía LS, Hernández-Ávila JE, Charvel S. Vacunación en México: coberturas imprecisas y deficiencia en el seguimiento de los niños que no completan

- el esquema. *Salud Pública Méx* 2020; 62 (2): 215-224. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342020000200215&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342020000200215&lng=es). Epub 28-Feb-2022. <https://doi.org/10.21149/10682>.
10. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Rev Med Lab* 2020; 24 (3): 183-205.
  11. Díaz-Quiñónez JA. Vacunas contra la COVID-19 y aparición de variantes del SARS-CoV-2. Reflexionando sobre el caso de México. *Gac Méd Méx* 2021; 157 (2): 125-126.
  12. Vacunas contra el COVID-19. <https://extranet.inegi.org.mx/covid-19/vacunas-contra-el-covid-19-2/> Consultado el 24 de enero de 2024.
  13. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. <https://covid19.who.int/>
  14. Carnalla M, Basto-Abreu A, Stern D, Bautista-Arredondo S, Shamah-Levy T, Alpuche-Aranda CM, et al. Acceptance, refusal and hesitancy of Covid-19 vaccination in Mexico: Ensanut 2020 Covid-19. *Salud Publica Mex* 2021; 63 (5): 598-606.
  15. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Vacunas COVID 19 autorizadas. <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/vacunas-covid-19-autorizadas>
  16. Arrancó la vacunación contra Covid-19. *La Jornada*. <https://www.jornada.com.mx/notas/2020/12/24/politica/arranco-la-vacunacion-contra-covid-19/>
  17. Vacuna Patria avanza y se encuentra en la etapa final de desarrollo clínico. <https://conahcyt.mx/vacuna-patria-avanza-y-se-encuentra-en-la-etapa-final-de-desarrollo-clinico/>
  18. Hernández-Solis A, Reding-Bernal A, Hernández Solis A, García-de los Rios FA, et al. Mortalidad de pacientes previamente inmunizados para SARS-Cov-2 en una unidad de cuidados respiratorios de la Ciudad de México. *Salud Pública Mex* 2023; 65 (3): 303-4.
  19. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19): Vacunas. [https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=CjwKCAjwoqGnBhAcEiwAwK-OkS5Y6mYiSNqUbVRaANp\\_OddvrjWDpKXZ8hp1ijelZCNt5AIEjfRHXRocqVEQAv](https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=CjwKCAjwoqGnBhAcEiwAwK-OkS5Y6mYiSNqUbVRaANp_OddvrjWDpKXZ8hp1ijelZCNt5AIEjfRHXRocqVEQAv)