



## Vía aérea pequeña: de la definición al tratamiento



CONGRESO  
ANUAL CMICA  
2023

*Guadalajara*





## Enfoque y Alcance

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

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

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

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

## Comité editorial

### Editor

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

### Coeditor

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

## Editores de sección

### Alergia a alimentos

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

### Alergia en piel

**Dr. Luis Felipe Ensina**  
Profesor del Instituto de Ciências Biomédicas  
da Universidade de São Paulo, Brasil  
Orcid ID 0000-0001-8652-3619

### Asma

**Dr. Guillermo Velázquez Sámano**  
Profesor de la Secretaría de Salud, Hospital  
General de Mexico, México  
Orcid ID 0000-0002-8247-4300

**Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez**  
Secretaría de Salud, Mexico  
Orcid ID 0000-0001-9876-3206

### Inmunodeficiencias

**Dra. María Eugenia Vargas Camaño**  
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de  
los Trabajadores del Estado, México  
Orcid ID 0000-0002-6620-6322

**Dra. 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

**Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez**  
Profesor del Instituto Mexicano del  
Seguro Social, México  
Orcid ID 0000-0003-1621-6976

### Rinitis

**Dra. María Isabel Castrejón Vázquez**  
Profesora del Instituto de Seguridad y Servicios  
Sociales de los Trabajadores del Estado, México  
Orcid ID 0000-0002-7556-5810

## Comité editorial internacional

### Dr. German Dario Ramon

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

### Dr. Dirceu Solé

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

### Dr. Jorge Sánchez Caraballo

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

### Dr. Ivan Cherrez Ojeda

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

### Dr. Hector Badellino

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

### Dr. Herberto José Chong Neto

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

### Dra. Patricia Latour Staffeld

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

**Revista Alergia México, año 70, núm. 1, enero-marzo 2023**, es una publicación trimestral, órgano oficial del **Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia**, A.C. y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología. Editor responsable: Guillermo Guidos Fogelbach. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2017-110910184100-20, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título: 12350. Certificado de Licitud de Contenido: 9913 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. **ISSN versión electrónica: 2448-9190** por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. La reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes publicados requieren la concesión de los respectivos créditos a a los autores y a Revista Alergia México. **Publicación editada por Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A.C.** Diseño: Diana Gabriela Salazar Rodríguez. Coordinación editorial: Víctor Eduardo Aguirre Alanís.



### –ACERCA DE LA PORTADA–

El sistema inmunológico está involucrado en todos los órganos y sistemas de nuestro cuerpo, tal como se muestra en esta imagen, donde se observa los principales mediadores inflamatorios en los pulmones de pacientes con asma. En la patogenia del asma se encuentran implicados varios fenotipos, el más frecuente es el asma de tipo alérgico, que se origina a través de la exposición a un alérgeno. Después del contacto subsecuente generará una reacción alérgica con protagonismo de **Eosinófilos**. En la fase de sensibilización se unen más protagonista: **Linfocito Th2** que activa a **Célula B** por medio de **IL-4** e **IL-13**, degranulando eosinófilos; Células B produciendo anticuerpos IgE específicos contra el alérgeno involucrado; Linfocito Th2 a través de IL-13 que produce hiperplasia de células caliciformes para producción de moco, hiperplasia de músculo liso y producción de óxido nítrico por medio de la sintetasa de óxido nítrico inducible (iNOS). Todo esto produce inflamación, que afecta toda la vía aérea, incluyendo a la vía aérea grande o central y la vía aérea pequeña o periférica (VAP), provocando disfunción, pero con mayor relevancia en la VAP, ya que dentro de las características principales supone el 90% de la resistencia total en patología. Esto conlleva al paciente a tener síntomas relevantes característicos y alteraciones de los parámetros de la función pulmonar, estos últimos representando un reto diagnóstico. A su vez, se han logrado desarrollar tratamientos innovadores para tratar esta región específica por medio de formulaciones extrafinas, que se ilustran en la **imagen de la portada** como moléculas pequeñas capaces de llegar a la VAP. Esto es una propuesta prometedora en el tratamiento de esta enfermedad, con subsiguiente mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Parte de esta discusión se expone en el artículo titulado “Vía aérea pequeña: de la definición al tratamiento” (p22-p37).

Breve descripción de la portada: **Dra. Jacqueline Lorena Aguilar Zalena (coautora del artículo).**  
Agradecimiento especial por la elaboración y diseño de la portada: **DG. Diana Gabriela Salazar Rodríguez.**

## Contenido

## Contents

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 1 Prevalencia de asma en pacientes hospitalizados por neumonía asociada a infección por SARS-CoV-2**  
Beatriz Alejandra Paz-Velarde, Kevin Javier Arellano-Arteaga, Angie Bedolla-Pulido, Jaime Morales-Romero, Juan Manuel Rodríguez-Lizola, Martín Bedolla-Barajas
- 8 Identificación de pacientes con anafilaxia en una institución de salud de tercer nivel de Medellín, Colombia (2009-2019)**  
Natalia Aguirre-Morales, Valeria Zapata-Marín, Víctor Daniel Calvo, Ruth Helena Ramírez-Giraldo, Ricardo Cardona-Villa
- 15 Reducción del contenido de IgA1 e IgA2 en la leche materna por efecto de la pasteurización y congelación**  
Beatriz López-Marín, Adriana Patricia Osorno-Gutiérrez, Natalia Arredondo-Vanegas

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 22 Vía aérea pequeña: de la definición al tratamiento**  
Laura Gochicoa-Rangel, Carlos Jiménez, Irma Lechuga-Trejo, Rosaura Esperanza Benítez-Pérez, Ileri Thirion-Romero, Federico Isaac Hernández-Rocha, Omar Ceballos-Zúñiga, Arturo Cortés-Telles, Selene Guerrero-Zuñiga, Roberto Díaz-García, Aloisia Paloma Hernández-Morales, Jacqueline Lorena Aguilar-Zanella, Luis Torre-Bouscoulet

### CASOS CLÍNICOS

- 38 Síndrome de Stevens-Johnson en una paciente con prueba positiva de transformación linfocitaria**  
Mariela Carvajal-Elizondo, Olga Patricia Monge-Ortega, Ricardo Chinchilla-Monge, Steve Quiros
- 43 Escala ABCD-10 como predictor de mortalidad en niños con farmacodermias graves. Reporte de caso**  
Britza Barrios-Díaz, Ana Paola Macías-Robles, Héctor Hugo Campos-Téllez, Rosa María Cortés-Grimaldo, Kareli Guadalupe Coronado-Hernández, Hilda Lillian Carvajal-Alonso, Carlos David Estrada-García, Adriana Ramírez-Nepomuceno, Marlén Barreto-Alcalá, David Esparza-Amaya
- 47 Identificación temprana de síndrome de WHIM. Informe de un caso**  
Ana Paola Macías-Robles, Alberto Tlacuilo-Parra, Adolfo Eduardo Asencio Gallegos, Beatriz Kazuko de la Herrán-Arita, Saúl O Lugo-Reyes
- 51 Vasculitis leucocitoclástica como efecto adverso del propiltiouracil. Reporte de un caso**  
José Santiago Cortés-Guzmán, Karen T. Veloza, Juan D. Domínguez, Alejandro Pinzón-Tovar

### ORIGINAL ARTICLE

- 1 Prevalence of asthma in patients hospitalized for pneumonia associated to SARS-CoV-2 infection.**  
Beatriz Alejandra Paz-Velarde, Kevin Javier Arellano-Arteaga, Angie Bedolla-Pulido, Jaime Morales-Romero, Juan Manuel Rodríguez-Lizola, Martín Bedolla-Barajas
- 8 Characterization of patients with anaphylaxis in a tertiary hospital in Medellín, Colombia (2009-2019).**  
Natalia Aguirre-Morales, Valeria Zapata-Marín, Víctor Daniel Calvo, Ruth Helena Ramírez-Giraldo, Ricardo Cardona-Villa
- 15 Effect of pasteurization and freezing on the content of IgA1 and IgA2 subtypes in breast milk.**  
Beatriz López-Marín, Adriana Patricia Osorno-Gutiérrez, Natalia Arredondo-Vanegas

### REVIEW ARTICLE

- 22 Small airway: from definition to treatment.**  
Laura Gochicoa-Rangel, Carlos Jiménez, Irma Lechuga-Trejo, Rosaura Esperanza Benítez-Pérez, Ileri Thirion-Romero, Federico Isaac Hernández-Rocha, Omar Ceballos-Zúñiga, Arturo Cortés-Telles, Selene Guerrero-Zuñiga, Roberto Díaz-García, Aloisia Paloma Hernández-Morales, Jacqueline Lorena Aguilar-Zanella, Luis Torre-Bouscoulet

### CLINICAL CASES

- 38 Stevens-Johnson syndrome in a patient with positive lymphocyte transformation test.**  
Mariela Carvajal-Elizondo, Olga Patricia Monge-Ortega, Ricardo Chinchilla-Monge, Steve Quiros
- 43 ABCD-10 scale as a predict of mortality in children with severe pharmacodermias. Case report.**  
Britza Barrios-Díaz, Ana Paola Macías-Robles, Héctor Hugo Campos-Téllez, Rosa María Cortés-Grimaldo, Kareli Guadalupe Coronado-Hernández, Hilda Lillian Carvajal-Alonso, Carlos David Estrada-García, Adriana Ramírez-Nepomuceno, Marlén Barreto-Alcalá, David Esparza-Amaya
- 47 Early detection of WHIM syndrome. A case report.**  
Ana Paola Macías-Robles, Alberto Tlacuilo-Parra, Adolfo Eduardo Asencio Gallegos, Beatriz Kazuko de la Herrán-Arita, Saúl O Lugo-Reyes
- 51 Leukocytoclastic vasculitis as an adverse effect of propylthiouracil. A case report.**  
José Santiago Cortés-Guzmán, Karen T. Veloza, Juan D. Domínguez, Alejandro Pinzón-Tovar

**¡Inscríbete!**

**5K**



**CARRERA  
CMICA 2023**

INCLUYE:

**MEDALLA**

**INSCRIPCIÓN**

**NÚMERO**

**HIDRATACIÓN**



**INSCRIPCIONES ABIERTAS  
HASTA EL 2 DE JUNIO,  
16:00 HRS.**

**PUEDES CAMINAR,  
TROTAR O CORRER**



**Cuota de recuperación: \$200**

**Sábado  
3 de junio, 2023**

**7:00 am**

**Bosque de  
los Colomos**



**CMICA**

Colegio Mexicano de Inmunología  
Clínica y Alergia A.C.

**INSCRÍBETE**

**AQUÍ**

1er lugar

revista de especialidad en habla hispana

# Ventana de acceso abierto al conocimiento en inmunología y alergia



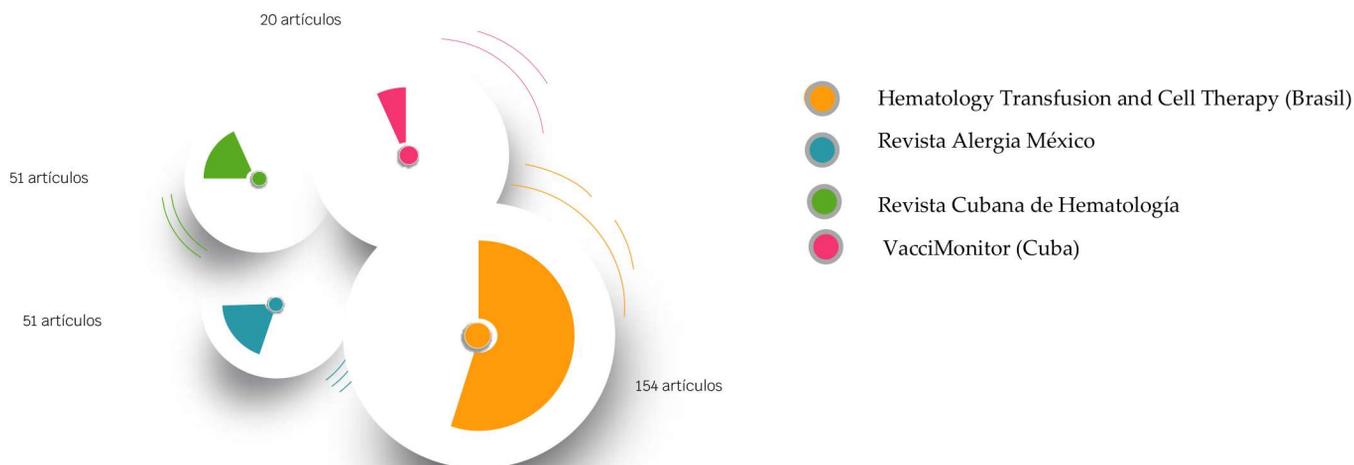
Órgano oficial de difusión científica del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia

¿Por qué publicar en Revista Alergia México?

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

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

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



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



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

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

**[www.revistaalergia.mx](http://www.revistaalergia.mx)**



**[revista@cmica.com](mailto:revista@cmica.com)**

La  
inmunoterapia  
sublingual en  
tabletas con  
alergoide  
monomérico  
carbamilado  
es:

✓ Innovadora

✓ Segura

✓ A la vanguardia  
en medicina de  
precisión



# 91% de los pacientes

con asma presentan disfunción de las vías aéreas pequeñas.<sup>1\*</sup>

\*definido como una variable fisiológica anormal en el estudio.

## Innovair<sup>®</sup>

Beclometasona/Formoterol  
en aerosol<sup>2</sup>

Reg. No. 295M2011 SSA IV

Diseñado específicamente para actuar a lo largo de todo el árbol bronquial incluyendo la VAP.<sup>3</sup>

- ✓ No necesita agitarse: su formulación en solución emite una mezcla homogénea en cada dosis<sup>4</sup>
- ✓ Su nube más lenta de partículas ultrafinas, permite mayor tiempo en la coordinación<sup>4</sup>
- ✓ Su formulación permite ser utilizado como tratamiento de mantenimiento y como rescatador en asma<sup>5</sup>



Descubra más



Aviso No. 213300202C1803

## Innovair<sup>®</sup> NEXThaler<sup>®</sup>

Beclometasona/Formoterol  
en polvo seco extrafino<sup>3</sup>

Reg. No. 220M2017 SSA IV

Diseñado específicamente para actuar a lo largo de todo el árbol bronquial incluyendo la VAP.<sup>3</sup>

- ✓ El único DPI (dispositivo de polvo seco) con un "contador de inhalaciones"<sup>6</sup> que lleva el registro de las dosis liberadas correctamente<sup>7</sup>
- ✓ Triple mecanismo de retroalimentación:<sup>8</sup> sabor, contador de inhalaciones efectivas<sup>6</sup> y clic
- ✓ Fácil de usar<sup>9</sup> en 3 sencillos pasos:<sup>8</sup> abrir, inhalar y cerrar



Descubra más



Aviso No. 213300202C1804



Referencias: 1. Postma et al., Lancet Respir Med 2019; 7 (5): 402-416. 2. IPP Innovair 100/6 µg solución presurizada para inhalación. 3. Scichilone et al., J Asthma Allergy 2013; 6:11-21. 4. Nicolini et al., Ther Clin Risk Manag 2008; 4 (5) 855-864. 5. GINA 2019. 6. Melani et al., COPD 2016; 13 (2): 241-501. 7. Voshaar et al., J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2014; 27 (5): 363-370. 8. IPP Innovair NEXThaler 100/6 µg, polvo seco para inhalación. 9. Corradi et al., Expert Opin Drug Deliv. 2014; 11(9): 1497-1506.

Material exclusivo para el profesional de la salud. Aviso No. 213300202C7818

Dipropionato de beclometasona anhidro 100 µg  
Fumarato de Formoterol deshidratado 6 µg  
Bromuro de Glicopirronio 12.5 µg extrafinos

# Trimbow®

Reg. No. 035M2018 SSA IV  
CCB SSA: 6223

## Trimbow® (inhalador de dosis medida presurizada)<sup>1</sup>

- **PARTICULAS EXTRAFINAS:**

El tener partículas <2 µ permite el depósito a la vía aérea grande y pequeña.<sup>1,2</sup>

- **EN SOLUCIÓN: No requiere agitación,**

lo que permite una dosis medida completa y entregada al paciente sin necesidad de agitar.<sup>3</sup>

- **CONTADOR DE DOSIS:**

El contador de dosis permite llevar el registro de cada una de las dosis utilizadas y las dosis restantes.<sup>3</sup>

Primer terapia extrafina indicada en:

**ASMA** / **EPOC**



**2 INHALACIONES**  
**2 VECES AL DÍA**

### NUBE DE DISPERSIÓN MÁS LENTA

Gracias a su **tecnología MODULITE** permite tener más tiempo para la coordinación del paciente.<sup>2,3</sup>

1. Bousquet et al. Clin Pharmacokinet 2009.  
2. Nicolini et al. - The Clin Risk Manag 2008.  
3. IPP Trimbow V02 Reg. No. 035M2018 SSA IV

# Prevalencia de asma en pacientes hospitalizados por neumonía asociada a infección por SARS-CoV-2

## Prevalence of asthma in patients hospitalized for pneumonia associated to SARS-CoV-2 infection

Beatriz Alejandra Paz-Velarde,<sup>1</sup> Kevin Javier Arellano-Arteaga,<sup>1</sup> Angie Bedolla-Pulido,<sup>2</sup> Jaime Morales-Romero,<sup>3</sup> Juan Manuel Rodríguez-Lizola,<sup>1</sup> Martín Bedolla-Barajas<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco.

<sup>2</sup> Centro Universitario en Ciencias de la Salud, Licenciatura en Medicina, Universidad de Guadalajara, Jalisco.

<sup>3</sup> Universidad Veracruzana, Instituto de Salud Pública, Xalapa, Veracruz.

<sup>4</sup> Centro de Atención Respiratoria Integral, servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

### Correspondencia

Martín Bedolla Barajas  
drmbedbar@gmail.com

**Recibido:** 03-10-2022

**Aceptado:** 05-02-2023

**Publicado:** 24-05-2023

**DOI:** 10.29262/ram.v70i1.1175

### ORCID

Beatriz Alejandra Paz Velarde

0000-0001-7462-3196

Kevin Javier Arellano Arteaga

0000-0002-4243-497X

Angie Bedolla Pulido

0000-0001-5917-0715

Jaime Morales Romero

0000-0002-1492-1797

Juan Manuel Rodríguez Lizola

0000-0003-3122-2637

Martín Bedolla Barajas

0000-0003-4915-1582

### Resumen

**Antecedentes:** La asociación del asma con la COVID-19 continúa siendo controversial. Objetivo: establecer la prevalencia de asma en una muestra de pacientes con neumonía asociada COVID-19; además, describir las características clínicas de los pacientes con asma en comparación con los pacientes sin asma.

**Métodos:** Se analizaron los datos clínicos correspondientes a 120 pacientes hospitalizados por neumonía asociada a infección por SARS-CoV-2. Los pacientes con y sin asma fueron comparados en función de la gravedad de la COVID-19.

**Resultados:** La prevalencia de asma en los pacientes con neumonía por COVID-19 fue del 3.5% (IC 95%: 1.5% a 9.6%). Al comparar la gravedad de la COVID-19 entre los pacientes con asma con los pacientes sin asma, ésta no difirió en función de los síntomas, la comorbilidad, la duración de los síntomas, la necesidad de ventilación mecánica asistida, los biomarcadores de inflamación y la ocurrencia de muerte. Los pacientes con asma y COVID-19 mostraron un fenotipo T2 alto, con pobre función respiratoria y sin uso de tratamiento regular para el control del asma.

**Conclusiones:** No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de la ventilación mecánica asistida o de la muerte entre los pacientes hospitalizados por neumonía asociada con COVID-19 con y sin historia de asma.

**Palabras clave:** asma; COVID-19; prevalencia; SARS-CoV-2.

### Abstract

**Background:** The association between asthma and COVID-19 remains controversial. Objective. To establish the prevalence of asthma in a sample of patients with COVID-19-associated pneumonia; furthermore, to describe the clinical characteristics of patients with asthma compared to patients without asthma.

**Methods:** Clinical data corresponding to 120 patients hospitalized for pneumonia associated with SARS-CoV-2 infection were analyzed. Patients with and without asthma were compared based on COVID-19 severity.

**Results:** The prevalence of asthma in patients with COVID-19 pneumonia was 3.5% (95% CI: 2.0% to 5.1%). When comparing the severity of COVID-19 among asthma patients with non-asthma patients, it did not differ based on symptoms, comorbidity, duration of symptoms, need for assisted mechanical ventilation, biomarkers of inflammation, and the occurrence of death. Patients with asthma and COVID-19 showed a high T2 phenotype, poor respiratory function, and no regular treatment for asthma control.

**Conclusions:** No significant differences in the frequency of assisted mechanical ventilation or death were observed between patients hospitalized for COVID-19-associated pneumonia with and without a history of asthma.

**Key words:** Asthma; COVID-19; prevalence; SARS-CoV-2

## INTRODUCCIÓN

Hasta el 3 de mayo de 2021 se habían producido en el mundo unos 153 millones de casos de la enfermedad denominada como COVID-19 (por sus siglas en inglés), producida por el SARS-CoV-2, el nuevo coronavirus surgido en 2019.<sup>2</sup> En México, hasta el 26 de julio de 2021 se habían reportado 2,754,438 casos confirmados y 238,595 defunciones (letalidad del 8.7 %).<sup>3</sup> Desde el inicio de la pandemia, el asma ha sido motivo de preocupación como comorbilidad que podría tener influencia en el espectro clínico de COVID-19; por su prevalencia, el asma es una de las principales enfermedades no transmisibles debido a que a nivel mundial se presenta en el 4.3% de los adultos, lo que significa que afecta a casi 340 millones de personas.<sup>1</sup> Al principio de la pandemia se observó que el asma no incrementaba el riesgo de infección por el SARS-CoV-2;<sup>4</sup> sin embargo, esta hipótesis podría no ser correcta ya que también se ha encontrado lo contrario, incluso, se ha reportado que el asma incrementa la probabilidad de hospitalización de pacientes con COVID-19.<sup>5-7</sup> Para explorar lo anterior, se plantearon dos objetivos. El primero, fue determinar la prevalencia de asma en una muestra de pacientes con neumonía asociada a infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en un hospital-escuela. El segundo, fue comparar los antecedentes de comorbilidad, los biomarcadores de inflamación, la ventilación mecánica asistida, la frecuencia de la defunción y otras características clínicas, entre los pacientes con y sin asma.

## MÉTODOS

### Sede

Esta investigación tomó lugar en un hospital escuela localizado en el occidente de México, que durante la pandemia fue uno de los hospitales de referencia designado para atender a los pacientes con la COVID-19 moderada, grave o crítica, principalmente en aquellos que no cuentan con seguridad social.

### Diseño y características de los participantes

En un diseño transversal se analizaron los datos correspondientes a 120 pacientes adultos, que fueron hospitalizados por neumonía asociada a infección por SARS-CoV-2. El periodo de reclutamiento fue de julio a septiembre de 2020. Del total de los pacientes hospi-

talizados por neumonía por SARS-CoV-2 se obtuvo una muestra probabilística a través de un muestreo aleatorio estratificado. Convencionalmente, cada mes del periodo de reclutamiento fue considerado como un estrato (número de estratos = 3), por lo que el tamaño de la sub-muestra de pacientes de cada estrato fue de 40.

Se incluyeron a los pacientes con una prueba de RT-PCR SARS-CoV-2 positiva al momento de la hospitalización y que tuvieran imágenes radiográficas o tomográficas compatibles con neumonía. Los datos demográficos, clínicos y los estudios para-clínicos fueron obtenidos de los expedientes clínicos de cada uno de los pacientes seleccionados.

El diagnóstico de asma se obtuvo de la lista de problemas clínicos de los pacientes al momento de la hospitalización. Hasta dos meses después de su egreso del hospital los sujetos fueron contactados a través de una llamada telefónica para invitarlos a participar en una evaluación clínica que consistió en realizar una espirometría forzada y unas pruebas de sensibilización alérgica.

En cada uno de los participantes, una muestra de sangre periférica fue enviada al laboratorio central del hospital con el objeto de cuantificar la concentración de IgE sérica (quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas; AccessTotal IgE<sup>®</sup>, Beckman Coulter) y de eosinófilos totales (CELL-DYN Ruby<sup>™</sup>, Abbott Diagnostics Division, Abbott Laboratories, IL, USA).

También en cada paciente, se realizó una espirometría forzada (Master Screen-Body PFT, Jaeger<sup>®</sup>, Care Fusion, Baesweiler, Germany), la cual consideró una prueba de reto con salbutamol, misma que se consideró positiva cuando el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>), mejoró más del 12% y más de 200 mL.<sup>8</sup> La sensibilización alérgica se estableció por la presencia de al menos una prueba cutánea positiva contra alguno de los alérgenos probados; la interpretación se hizo siguiendo las recomendaciones internacionales.<sup>9</sup>

### Análisis estadístico

Para determinar la prevalencia por muestreo estratificado, primero se calculó la prevalencia mensual al dividir el número de casos identificados con historia de asma entre el tamaño de la muestra de cada mes

(sujetos con asma/40). Posteriormente, cada resultado anterior se multiplicó por el total de pacientes hospitalizados con los mismos criterios de inclusión correspondientes a los meses de julio, agosto o septiembre, respectivamente. Los productos anteriores se sumaron entre sí y el resultado anterior se dividió entre el total de pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2 durante el periodo de estudio según la fórmula siguiente:

$$P_{\text{est}} = \frac{\sum_e N_e = 1 n_e p_e}{N}$$

En donde  $P_{\text{est}}$ : prevalencia por muestreo estratificado;  $n_e$ : total de pacientes hospitalizados en el estrato o mes correspondiente (julio, agosto o septiembre),  $p_e$  = prevalencia de asma en el estrato o mensual (julio, agosto o septiembre);  $N$ : total de pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2 en el periodo de julio a septiembre de 2020.

En el análisis estadístico se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar proporciones; en el contraste de las variables cuantitativas se usó la prueba t de Student o U de Mann-Whitney para grupos independientes según su distribución. Se estimaron intervalos de confianza (IC) al 95% para proporciones. Se consideró como significancia estadística un valor de  $p \leq 0.05$ . Los datos fueron analizados con el programa IBM SPSS Statistics Version 23.0 software.

## Ética

Este trabajo recibió autorización por el Comité de Ética en Investigación del Hospital sede. Para ser incluidos en el estudio los pacientes con asma firmaron un consentimiento informado por escrito; otro para realizar las pruebas de función respiratoria y finalmente uno más para realizar las pruebas cutáneas para detectar sensibilización alérgica.

## RESULTADOS

De los 120 pacientes seleccionados cinco tuvieron historia personal de asma. La prevalencia de asma por muestreo estratificado fue de 3.5 % (IC95%: 2.0 % a 5.1 %). Al comparar las características demográficas, clínicas y algunos biomarcadores de inflamación sistémica, y la sintomatología de la COVID-19 entre los pacientes con asma y sin asma, no se observaron dif-

erencias significativas, **Cuadro 1**. Aunque la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la frecuencia de muerte fueron más frecuentes en el grupo sin asma la diferencia encontrada tampoco fue estadísticamente significativa. De manera característica, ambos grupos manifestaron leucocitosis, linfopenia y eosinopenia en la biometría hemática a su ingreso al hospital.

En el **cuadro 2** se describen las características clínicas de los cinco pacientes con asma identificados en la muestra de pacientes egresados por neumonía asociada a COVID-19; tres fueron mujeres y dos fueron hombres. En este grupo, la edad media fue 52.2 años (mínimo 27 años y máximo de 64 años). Clínicamente, los cinco tuvieron rinitis alérgica. En el caso 1 los datos clínicos se obtuvieron por una entrevista telefónica pues la paciente no aceptó a participar en el resto del estudio; en el caso 5, la persona que falleció, los datos también se obtuvieron por una entrevista telefónica, pero en este caso fue la esposa del paciente quien contestó la entrevista.

De acuerdo con las notas médicas, ninguno de los pacientes tuvo una exacerbación del asma durante el periodo que duró la hospitalización. Sin embargo, uno de ellos falleció a consecuencia de complicaciones derivadas de la infección por SARS-CoV-2; un hombre de 62 años de edad, que además presentaba hipertensión arterial; en voz de su esposa, ella comentó que el paciente autocontrolaba sus síntomas del asma con broncodilatadores de corta acción, y esteroides orales de manera intermitente.

Al momento de la hospitalización por la neumonía, ninguno de los pacientes estaba llevando a cabo un tratamiento regular para el control del asma, no tenían supervisión médica de su enfermedad y no contaban con pruebas de función respiratoria previas.

## DISCUSIÓN

En este estudio se documentan dos interesantes hallazgos. Primero, la prevalencia de asma en pacientes hospitalizados a causa de neumonía asociada a infección por SARS-CoV-2 fue del 3.5%; segundo, la gravedad de la COVID-19 no difirió en términos de manifestaciones clínicas, necesidad de ventilación mecánica invasiva o muerte entre los pacientes con y sin asma.

**Cuadro 1.** Características de la población con neumonía asociada a infección por SARS-CoV-2 con y sin asma.

|  | Asma                  |                       | p*    |
|--|-----------------------|-----------------------|-------|
|  | Sí<br>n = 5           | No<br>n = 115         |       |
| Sexo, mujer, n (%)   | 3 (60.0)              | 41 (35.7)             | 0.355 |
| Edad, años, media ± DE   | 52.2 ± 15.8           | 59.4 ± 12.7           | 0.225 |
| IMC, (kg/m <sup>2</sup> ), mediana (P <sub>25</sub> – P <sub>75</sub> )        | 30 (27 - 33)          | 28 (25 - 31)          | 0.242 |
| Tabaquismo actual, n (%)   | 0 (0)                 | 8 (6.9)               | 0.999 |
| <b>Comorbilidad, sí (%)</b>  |                       |                       |       |
| Rinitis alérgica   | 1 (20.0)              | 1 (0.9)               | 0.082 |
| Diabetes   | 1 (20.0)              | 60 (52.2)             | 0.203 |
| Hipertensión arterial sistémica  | 1 (20.0)              | 54 (46.9)             | 0.373 |
| Duración de los síntomas, días, mediana (P <sub>25</sub> – P <sub>75</sub> )   | 9 (6 -12)             | 10 (6 - 13)           | 0.787 |
| <b>Síntomas de COVID-19, sí (%)</b>  |                       |                       |       |
| Disnea   | 5 (100)               | 106 (92.2)            | 0.999 |
| Fiebre   | 3 (60.0)              | 84 (73.0)             | 0.606 |
| Tos  | 4 (80.0)              | 84 (73.0)             | 0.999 |
| Fatiga   | 2 (40.0)              | 52 (45.2)             | 0.999 |
| Dolor de garganta  | 1 (20.0)              | 26 (22.6)             | 0.999 |
| Ageusia  | 0 (0)                 | 18 (15.6)             | 0.999 |
| Opresión torácica  | 0 (0)                 | 17 (14.8)             | 0.999 |
| Diarrea  | 0 (0)                 | 14 (12.2)             | 0.999 |
| Anosmia  | 0 (0)                 | 10 (8.7)              | 0.999 |
| Ventilación mecánica asistida, sí (%)  | 1 (20.0)              | 41 (35.7)             | 0.656 |
| Muerte, sí (%)   | 1 (20.0)              | 47 (40.9)             | 0.647 |
| <b>Biomarcadores de inflamación, mediana (P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>)</b> |                       |                       |       |
| Leucocitos, miles/μl   | 11.22 (7.25 – 14.09)  | 11.07 (8.39 – 15.05)  | 0.778 |
| Linfocitos, miles/μl   | 0.91 (0.59 – 1.34)    | 0.79 (0.51 – 1.09)    | 0.507 |
| Neutrófilos, miles/μl  | 9.80 (5.96 – 12.08)   | 9.69 (7.16 – 13.50)   | 0.689 |
| Eosinófilos, miles/μl  | 0.01 (0.01 – 0.08)    | 0.01 (0.00 – 0.02)    | 0.342 |
| Basófilos, miles/μl  | 0.04 (0.03 – 0.09)    | 0.04 (0.03 – 0.08)    | 0.771 |
| Monocitos, miles/μl  | 0.51 (0.42 – 0.66)    | 0.44 (0.29 – 0.66)    | 0.393 |
| Plaquetas,   | 305 (221 - 316)       | 238 (183 - 303)       | 0.321 |
| Proteína C reactiva  | 117 (58 - 287)        | 150 (81 - 230)        | 0.788 |
| Dímero-D   | 373 (252 - 566)       | 626 (238 - 1843)      | 0.224 |
| Ferritina  | 571 (229 - 995)       | 806 (425 - 1500)      | 0.192 |
| Procalcitonina   | 0.160 (0.065 – 0.400) | 0.330 (0.120 – 1.130) | 0.162 |

\*El valor de p fue obtenido por la prueba t de Student (comparación de medias), U de Mann-Whitney (comparación de medianas),  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher (comparación de proporciones).

IMC: Índice de masa corporal.

P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub>: Percentil 25 – Percentil 75.

DE: Desviación estándar.

La prevalencia de asma en este estudio fue similar a la observada en estudios poblacionales previos realizados en adultos. De acuerdo con *World Health Survey* conducida por la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia global de asma fue del 4.3%; Australia, Europa y Brasil estuvieron entre los países con las cifras más altas.<sup>1</sup> Para nuestro país, un estudio con base poblacional dejó ver que la prevalencia de asma diagnosticada por un médico fue del 5%.<sup>10</sup> En el contexto de la COVID-19, recientemente un estudio que

tuvo como objetivo determinar la prevalencia de asma en la población mexicana que acudió a realizarse una prueba de RT-PCR para identificar infección por SARS-CoV-2, mostró que la prevalencia en niños fue 3.7% y en adultos del 3.3%.<sup>11</sup> Pero cuando se trata de determinar la prevalencia de asma a partir de estimaciones realizadas en pacientes hospitalizados por la COVID-19, los resultados son contradictorios. Al inicio de la pandemia en China, en un poco más de 40 mil pacientes, ninguno de ellos tuvo como comorbilidad al

**Cuadro 2. Características clínicas de los pacientes con asma e infección por SARS-CoV-2.**

|  | Caso 1* | Caso 2 | Caso 3            | Caso 4  | Caso 5** |
|--|---------|--------|-------------------|---------|----------|
| Edad, años                                   | 64      | 62     | 46                | 27      | 62       |
| Sexo   | M       | M      | M                 | H       | H        |
| Edad del inicio de los síntomas de asma      | 45      | 20     | 2                 | 14      | 53       |
| Comorbilidad atópica                         |         |        |                   |         |          |
| Rinitis alérgica                             | +       | +      | +                 | +       | +        |
| Alergia a alimentos                          | -       | -      | -                 | -       | -        |
| Hipersensibilidad a medicamentos             | -       | -      | -                 | -       | -        |
| Comorbilidad no atópica                      |         |        |                   |         |          |
| Diabetes                                     | -       | -      | +                 | -       | -        |
| Hipertensión arterial sistémica              | -       | -      | -                 | -       | +        |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                     | -       | 34.5   | 31.2              | 35.7    | -        |
| Tabaquismo actual, n (%)                     | -       | -      | -                 | -       | -        |
| Alcoholismo actual, n (%)                    | -       | -      | -                 | -       | +        |
| Hospitalización por asma en el año previo    | -       | -      | -                 | -       | -        |
| Exacerbación del asma en el año previo (No.) | 1       | 2      | 2                 | 0       | 2        |
| Pruebas de función respiratoria              |         |        |                   |         |          |
| Basal predicho %                             |         |        |                   |         |          |
| FVC  | ---     | 37.3   | 90.8              | 60.0    | ---      |
| FEV <sub>1</sub>                             | ---     | 41.9   | 77.4              | 55.7    | ---      |
| FEV <sub>1</sub> /FVC                        | ---     | 87.7   | 69.4              | 77.8    | ---      |
| Post-β <sub>2</sub> agonista, predicho %     |         |        |                   |         |          |
| FVC  | ---     | 54.2   | 93.9              | 57.8    | ---      |
| FEV <sub>1</sub>                             | ---     | 50.0   | 84.5              | 55.7    | ---      |
| FEV <sub>1</sub> /FVC                        | ---     | 72.2   | 73.32             | 82.7    | ---      |
| IgE, UI/mL                                   | ---     | 394    | 284               | 441     | ---      |
| Eosinófilos X 10 <sup>9</sup> /L             | ---     | 150    | 150               | 100     | ---      |
| Sensibilización alérgica                     |         |        |                   |         |          |
| Ácaros del polvo casero                      | ---     | +      | +                 | +       | ---      |
| Cucaracha                                    | ---     | +      | +                 | +       | ---      |
| Epitelios (gato y/o perro)                   | ---     | -      | +                 | +       | ---      |
| Árboles                                      | ---     | +      | -                 | -       | ---      |
| Pastos                                       | ---     | -      | +                 | -       | ---      |
| Malezas                                      | ---     | -      | -                 | -       | ---      |
| Hongos                                       | ---     | -      | -                 | -       | ---      |
| Tratamiento actual del asma                  | SABA    | SABA   | SABA,<br>LABA/ICS | Ninguno | SABA     |
| Historia de inmunoterapia para alérgenos     | -       | +      | -                 | +       | -        |

\* Los datos clínicos se obtuvieron por una entrevista telefónica, la paciente no aceptó acudir al resto de evaluaciones.

\*\* Los datos clínicos se obtuvieron por una entrevista telefónica con la esposa del paciente.

+ : Positivo.

- : Negativo.

H : Hombre.

M : Mujer.

IMC : Índice de masa corporal.

FVC : Forced Vital Capacity (por sus siglas en inglés).

FEV<sub>1</sub> : Forced Expiratory Volume at 1 second (por sus siglas en inglés).

SABA : Short action β-agonist (por sus siglas en inglés).

LABA/ICS : Large action B Agonist/ inhaled corticosteroid (por sus siglas en inglés).

asma o las enfermedades alérgicas.<sup>4</sup> Hallazgos similares fueron mostrados en un metaanálisis que incluyó 29 estudios, con un total de 533 adultos, donde se observó de nueva cuenta que el asma no figuró como una causa adicional de hospitalización.<sup>12</sup> En el lado opuesto, otros estudios han mostrado que la prevalencia de asma es mayor que lo esperado. Resultados obtenidos a partir un biobanco de datos que incluyó casi medio millón de participantes en el Reino Unido mostró que la prevalencia de asma fue del 13%;<sup>5</sup> por su parte, en Corea en casi 220 mil pacientes con COVID-19, el 14.9% de ellos tuvieron como comorbilidad al asma.<sup>6</sup> En Nueva York, lugar del epicentro de la pandemia en los Estados Unidos, la prevalencia de asma en 1,300 adultos > 65 años de edad hospitalizados por COVID-19 fue del 12.6%.<sup>7</sup> Finalmente, a través de un meta-análisis se observó que la prevalencia de asma en pacientes con COVID-19 varió notoriamente de acuerdo con el área geográfica, Italia fue el país con la cantidad más baja (1.1%) y Corea del Sur tuvo la más alta (16.9%).<sup>13</sup> Con estos datos en mente, en nuestro estudio tal parece que el asma no confirió un riesgo adicional para ser hospitalizado por COVID-19; sin embargo, vale la pena comentar que la prevalencia de asma exacerbada en adultos en el servicio de urgencias en el hospital sede durante el año 2011 fue del 1.1% (comunicación personal). Entonces, al menos para la población analizada, es probable que el asma efectivamente represente un factor de riesgo para ser hospitalizado por neumonía asociada a SARS-CoV-2, pero probablemente no para la gravedad de la COVID-19. Mayor cantidad de estudios se hacen necesarios para esclarecer este punto.

En esta serie de cinco casos, el fenotipo de asma predominante fue el T2 alto; la mayoría de los pacientes padecían de rinitis alérgica; incluso, en tres se logró documentar sensibilización alérgica a aeroalérgenos, concentraciones elevadas de IgE sérica total y mayor concentración de eosinófilos en sangre con respecto al momento de la hospitalización; este suceso contrasta notoriamente con lo observado previamente, donde los pacientes con asma no alérgica fueron quienes resultaron más susceptibles a ser hospitalizados por COVID-19 grave.<sup>5, 6</sup> Por otra parte, también llamó la atención que las pruebas de función respiratoria evidenciaron falta de control del asma y que los pacientes no hacían uso regular de esteroides inhalados; este parece ser un buen motivo por el cual los pacientes,

aún con asma alérgica, hayan sido hospitalizados; pues se ha visto que el uso de esteroides inhalados para el control del asma disminuye la expresión del receptor de la ECA-2<sup>14</sup> y pueden mejorar la función la inmunidad antiviral al disminuir la inflamación.<sup>13</sup> Sin embargo, ninguno de los pacientes vio exacerbada su asma durante la hospitalización a causa de la infección por SARS-CoV-2; aunque los virus están entre los principales exacerbadores del asma, parece que los coronavirus no están entre los principales agentes responsables.<sup>15</sup>

### Limitaciones y fortalezas

Las limitaciones del estudio son las siguientes. Primero, la identificación del asma se realizó a partir del interrogatorio médico, pero existe la posibilidad que algunos pacientes ignoraran que la padecían; en consecuencia, la prevalencia de asma podría estar subestimada. Segundo, no fue posible completar la evaluación clínica de dos de los pacientes. Tercero, el tamaño limitado de la muestra de estudio pone en relieve si algunas de las diferencias no encontradas podrían ser atribuidas al pequeño tamaño de muestra, en particular, del grupo con asma (n = 5); sin embargo, consideramos que ésta fue suficiente para determinar la prevalencia de asma en población hospitalizada con COVID-19.

Entre las fortalezas está haber realizado mediciones de la función respiratoria y así poder vislumbrar que los pacientes hospitalizados por las COVID-19 y asma fueron aquellos que no estaban haciendo un tratamiento regular para el control de la enfermedad. Igualmente se pudo observar que la totalidad de ellos eran pacientes con asma con un fenotipo T2 alto (IgE elevada, eosinofilia, rinitis alérgica concomitante), lo que hace suponer que los pacientes con estas características son susceptibles de ser hospitalizados.

### CONCLUSIÓN

No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de la ventilación mecánica asistida o de la muerte entre los pacientes hospitalizados por neumonía asociada con COVID-19 con y sin historia de asma. En este sentido, nuestros resultados sugieren que el asma no confiere mayor riesgo de severidad por COVID-19, sin embargo, se requieren más estudios al respecto.

## Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

## Financiamiento

Ninguno que declarar.

## REFERENCIAS

1. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018. Accedido el 22 de febrero de 2023. Disponible en: <http://www.globalasthmareport.org/Global%20Asthma%20Report%202018.pdf>
2. COVID-19 Data Explorer. Our World in Data. Accedido el 22 de febrero de 2023. Disponible en: [https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?facet=none&pickerSort=desc&pickerMetric=new\\_cases\\_smoothed&Metric=Confirmed+cases&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=false&Color+by+test+positivity=false&country=~OWID\\_WRL](https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?facet=none&pickerSort=desc&pickerMetric=new_cases_smoothed&Metric=Confirmed+cases&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=false&Color+by+test+positivity=false&country=~OWID_WRL)
3. COVID-19 Tablero México. COVID - 19 Tablero México. Accedido el 22 de febrero de 2023. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx>
4. CDC Weekly C. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113-122. doi:10.46234/ccdcw2020.032
5. Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, Fujiogi M, Camargo CA Jr, Liang L. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):327-329.e4.
6. Yang JM, Koh HY, Moon SY, Yoo IK, Ha EK, You S, Kim SY, Yon DK, Lee SW. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):790-798.
7. Lovinsky-Desir S, Deshpande DR, De A, Murray L, Stingone JA, Chan A, Patel N, Rai N, DiMango E, Milner J, Kattan M. Asthma among hospitalized patients with COVID-19 and related outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(5):1027-1034.e4.
8. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
9. van Kampen V, de Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, Sastre J, Walusiak-Skorupa J, Raulf-Heimsoth M. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy*. 2013;68(5):580-4.
10. García-Sancho C, Fernández-Plata R, Martínez-Briseño D, Franco-Marina F, Pérez-Padilla JR. Prevalencia y riesgos asociados con pacientes adultos con asma de 40 años o más de la Ciudad de México: estudio de base poblacional [Adult asthma in Mexico City: a population-based study]. *Salud Publica Mex*. 2012;54(4):425-32.
11. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Bedolla-Pulido TR, Meza-López C, Robles-Figueroa M, Pulido-Guillén NA, Orozco-Alatorre LG, Andrade-Castellanos CA. Low prevalence of asthma in Mexican children and adults with a positive rtRT-PCR test for SARS-CoV-2: a cross-sectional study during the 2020 pandemic. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(3):1-7.
12. Koh J, Shah SU, Chua PEY, Gui H, Pang J. Epidemiological and Clinical Characteristics of Cases During the Early Phase of COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:295.
13. Liu S, Cao Y, Du T, Zhi Y. Prevalence of Comorbid Asthma and Related Outcomes in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):693-701.
14. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT, Woodruff PG, Mauger DT, Erzurum SC, Johansson MW, Denlinger LC, Jarjour NN, Castro M, Hastie AT, Moore W, Ortega VE, Bleecker ER, Wenzel SE, Israel E, Levy BD, Seibold MA, Fahy JV. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):83-90.
15. Satia I, Cusack R, Greene JM, O'Byrne PM, Killian KJ, Johnston N. Prevalence and contribution of respiratory viruses in the community to rates of emergency department visits and hospitalizations with respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228544.

## Identificación de pacientes con anafilaxia en una institución de salud de tercer nivel de Medellín, Colombia (2009-2019)

### Characterization of patients with anaphylaxis in a tertiary hospital in Medellin, Colombia (2009-2019).

Natalia Aguirre-Morales, Valeria Zapata-Marín, Víctor Daniel Calvo, Ruth Helena Ramirez-Giraldo, Ricardo Cardona-Villa

Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), Hospital Alma Mater, Medellín, Colombia.

#### Correspondencia

Valeria Zapata Marín  
valeria.zapatam@udea.edu.co

Recibido: 14-12-2022

Aceptado: 02-03-2023

Publicado: 24-05-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i1.1204

#### ORCID

Valeria Zapata Marín  
0000-0003-4742-0021

#### Resumen

**Objetivo:** Identificar las características clínicas y demográficas de pacientes con anafilaxia, atendidos en un hospital de tercer nivel de Medellín, Colombia.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, al que se incluyeron pacientes con diagnóstico con anafilaxia entre 2009 y 2019. La información de los pacientes se obtuvo a partir de los expedientes clínicos, mediante un instrumento de recolección. Se realizó un análisis estadístico descriptivo, de proporciones y medidas de tendencia central de las variables de interés.

**Resultados:** Se revisaron 1820 expedientes y se incluyeron los datos de 253 pacientes. Los agentes etiológicos más frecuentes fueron: medicamentos (52.1%), alimentos (34.7%), picadura de insectos (13.8%) y agentes no especificados (17.7%). Las manifestaciones cutáneas y respiratorias fueron las más frecuentes asociadas con anafilaxia. El 94.7% de los casos tuvo concentraciones normales de triptasa. La adrenalina, los corticosteroides y antihistamínicos fueron los fármacos de elección en el 39.9, 34.3 y 39.9% de los casos, respectivamente.

**Conclusiones:** Las características de anafilaxia coinciden con las reportadas en la mayor parte de los estudios en Latinoamérica. Aunque existen guías mundiales de tratamiento de la anafilaxia, no suelen aplicarse de forma uniforme, lo que hace necesario adiestrar al personal de salud y desarrollar guías nacionales al respecto.

**Palabras claves:** Alergia; anafilaxia; alergia a alimentos; alergia a medicamentos; triptasa; epinefrina.

#### Abstract

**Objective:** To characterize demographically and clinically the patients with anaphylaxis treated in a third level health institution in Medellin, Colombia.

**Methods:** A cross-sectional descriptive observational study was carried out, which included patients were diagnosed with anaphylaxis between 2009 and 2019. Information was retrieved from medical records through a collection instrument. Subsequently, a descriptive statistical analysis of proportions and measures of central tendency of the variables of interest was performed.

**Results:** A total of 1820 records were reviewed and data from 253 patients were included. Among the reported comorbidities, drug allergy was the most prevalent (28%). The most frequent manifestations of anaphylaxis were cutaneous and respiratory. Most of the cases presented basal tryptase values  $\leq 11.4$  ng/mL (94.7%). Different etiological agents (food, drugs, insects and latex) were reported, and their frequency varied according to age. Adrenaline, steroids, and antihistamines were the treatments of choice in 39.9, 34.3, and 39.9% of cases, respectively.

**Conclusions:** The characteristics of anaphylaxis in a medical center in Colombia coincide with those reported in Latin American. The treatment of anaphylaxis is not standardized, which makes it necessary to educate the health personnel and develop national guidelines.

**Keywords:** Allergy; Anaphylaxis; Food allergy; Drug allergy; Tryptase; Epinephrine.

## INTRODUCCIÓN

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad inmediata, de rápida instauración, desencadenada por la degranulación sistémica de los mastocitos, que puede ocasionar daño multisistémico agudo y ser potencialmente mortal.<sup>1</sup>

Un estudio local demostró que los médicos generales y los especialistas de diferentes áreas de la salud carecen del conocimiento para abordar esta alteración.<sup>2</sup>

La incidencia de anafilaxia varía de 1.5 a 7.9 por cada 100,000 personas al año en Europa,<sup>3</sup> y la prevalencia es de 0.05-5% en Estados Unidos.<sup>4</sup> En Colombia no se han registrado datos epidemiológicos exactos al respecto.

El estudio de Cardona y colaboradores informó que de 10 países latinoamericanos, solo 5 cuentan con guías de tratamiento de la anafilaxia (Colombia no figura en este registro).<sup>5</sup>

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue identificar las características clínicas y demográficas de pacientes con anafilaxia, atendidos en un hospital de tercer nivel de Medellín, Colombia.

## MÉTODOS

Estudio monocéntrico, retrospectivo, observacional y descriptivo, llevado a cabo en pacientes con diagnóstico de anafilaxia, atendidos en el Hospital Alma Máter de Antioquia, Colombia, entre 2009 y 2019. Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos del sistema de Gestión Hospitalaria Institución Prestadora de Servicios de Salud (GHIPS); el filtro inicial de la búsqueda se hizo a través de los siguientes diagnósticos CIE-10: T780, T781, T782, T783, T784 y/o T887; posteriormente se aplicaron los criterio de inclusión (cumplimiento de alguno de los tres posibles diagnósticos de anafilaxia, establecidos por la Organización Mundial de Alergias)<sup>6</sup> y exclusión (mastocitosis sistémica y diagnóstico de anafilaxia por inmunoterapia).

Para la identificación de pacientes con anafilaxia se revisaron todas las historias clínicas y se incluyeron variables que proporcionaron las características demográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes. Dos investigadoras recolectaron los datos.

## Análisis estadístico

Para el análisis de los datos demográficos, clínicos y paraclínicos se utilizaron distribuciones absolutas y relativas, e indicadores de resumen: media aritmética, desviación estándar, cuartiles, mediana, desviación absoluta de la mediana, rango intercuartílico, valores máximos y mínimos; además de proporciones de incidencia acumulada, tanto generales como específicas del periodo, dividido por 11, que correspondió a la cantidad de años evaluados. Se estableció el criterio de normalidad de algunas variables demográficas y clínicas por medio de la prueba de Shapiro-Wilk.

Para establecer la relación entre las variables se aplicó la  $\chi^2$  de independencia de la razón de verosimilitud y se complementó la fuerza de asociación por medio del tamaño del efecto con la medida V de Cramér.

La evaluación del comportamiento de la anafilaxia durante el periodo de estudio se realizó mediante un modelo de series de tiempo, con la metodología Box Jenkins.

## RESULTADOS

Se revisaron 1820 expedientes y se incluyeron los datos de 253 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión; el resto de los participantes se excluyeron porque sus historias clínicas no correspondían con el diagnóstico de anafilaxia. La mediana de edad fue de 32 años. **Cuadro 1**

Los pacientes incluidos tenían diagnóstico conocido de asma (18.8%), rinitis (26.4%), dermatitis atópica (5.1%), alergia alimentaria (17.7%), alergia a medicamentos (28%) y urticaria (11%).

En 106 pacientes se determinó la concentración de triptasa sérica, y de éstos 38 contaron con el registro del resultado. El 94.7% tuvo valores normales. Solo 1 de estos valores fue tomado antes de 2 horas de iniciar los síntomas, y correspondió al valor de triptasa del momento agudo, útil para confirmar el diagnóstico.

Al evaluar las manifestaciones clínicas de anafilaxia en la población de estudio, se encontró que el 94.8% de los pacientes tenía manifestaciones cutáneas y 87.3% síntomas respiratorios. El 20.9% tuvo alteración de la

**Cuadro 1. Distribución de los aspectos demográficos de la población de un estudio de una institución en salud; Medellín 2009 - 2019**

| Aspectos demográficos | n (%)             |
|-----------------------|-------------------|
| <b>Hombres</b>        | 83 (32.8)         |
| <b>Mujeres</b>        | 170 (67.2)        |
| Edad en años*         | 32 ± 18 [0.5; 90] |
| ≤ 2 años              | 18 (7.1)          |
| 3 - 5 años            | 17 (6.7)          |
| 6 - 10 años           | 31 (12.2)         |
| 11 - 18 años          | 143 (56.5)        |
| 19 - 60 años          | 30 (11.8)         |
| > 60 años             |                   |

Los datos se presentan ± Desviación absoluta de la mediana (MAD)[Valor mínimo; valor máximo]

conciencia y otro 20.9% síntomas gastrointestinales. Solo el 15.4% de los casos manifestó hipotensión.

Las manifestaciones cutáneas aparecieron en más del 90% de los grupos etarios. La alteración de la conciencia y la hipotensión se reportaron con mayor frecuencia en sujetos mayores de 60 años (41.4 y 44%, respectivamente). Las manifestaciones gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo de 2 a 5 años. **Cuadro 2**

Los agentes etiológicos más frecuentes fueron los medicamentos (52.1%), principalmente los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs; 24.1%), y antibióticos betalactámicos (9.5%); seguidos de los alimentos (34.7%), mariscos (6.7%), frutas (5.5%), huevo (5.1%), pescado (3.1%), cacahuete (1.9%), nuez de árbol (1.5%) y leche (1.2%).

La anafilaxia por picadura de insectos se reportó en 13.8%: 6.7% por avispa, 3.9% por abeja, 1.9% por

hormiga y 1.1% por insectos no identificados. La alergia al látex se reportó en 1.9% de los casos. En 17.7% el agente etiológico no fue identificado.

Respecto a la distribución de agentes etiológicos por grupo de edad, los más frecuentes fueron el huevo en ≤ 2 años (61.1%), antibióticos betalactámicos en el grupo de 3 a 5 años (29.4%) y AINEs en el resto de los grupos. La leche y el huevo se reportaron solo en pacientes menores de 5 años. La alergia a la nuez de árbol se informó en 4 casos del grupo de 19 a 60 años y el cacahuete en 5 pacientes. **Cuadro 3**

El 39.9% de los casos recibió adrenalina, 34.3% corticosteroides y 39.9% antihistamínicos. En cuanto a la combinación de tratamientos, la adrenalina y los corticosteroides se administraron en el 22.9%, adrenalina y antihistamínicos en el 24.1%, antihistamínicos y corticosteroides en el 30% y adrenalina, esteroides y antihistamínicos en el 20.5% de los pacientes.

La adrenalina se administró con mayor frecuencia en adultos de 19 a 60 años (46.2%), los corticosteroides en menores de 2 años y los antihistamínicos de prescribieron de forma variable, según el grupo etario, de 23.5 a 44.7%.

### Series de tiempo de la anafilaxia en el IPS Universitaria (2015-2019)

Se encontró un aumento importante de los casos a partir del 2015, con 56 pacientes para ese año y 14 para el previo a éste. A partir del 2015, la cantidad de casos de anafilaxia anual se mantuvo relativamente constante, con un rango de 33-56 casos. **Figura 1, Cuadro 4**

**Cuadro 2. Distribución de las manifestaciones clínicas de la anafilaxia según grupo de edad de la población de estudio de una institución en salud; Medellín 2009 - 2019**

| n (%)                              | Grupo de edad en años |           |           |           |            |           | Valor p | Magnitud de efecto |
|------------------------------------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|---------|--------------------|
|                                    | ≤ 2                   | 3 - 5     | 6 - 10    | 11 - 18   | 19 - 60    | > 60      |         |                    |
| Alteración de conciencia           | 1 (5.5)               | 3 (20)    | 4 (30.8)  | 1 (4.3)   | 32 (23.3)  | 12 (41.4) | 0.008   | 0.243              |
| Hipotensión                        | 0                     | 0         | 1 (8.3)   | 2 (8)     | 25 (20.5)  | 11 (44)   | < 0.001 | 0.309              |
| Manifestaciones gastrointestinales | 8 (44.4)              | 5 (31.2)  | 2 (14.3)  | 4 (15.4)  | 26 (18.8)  | 8 (28.6)  | 0.159   | 0.191              |
| Manifestaciones respiratorias      | 11 (61.1)             | 15 (93.7) | 12 (85.7) | 29 (96.7) | 129 (90.2) | 25 (83.3) | 0.021   | 0.255              |
| Manifestaciones cardíacas          | 18 (100%)             | 16 (100)  | 14 (100)  | 29 (93.5) | 139 (97.2) | 24 (80)   | 0.010   | 0.276              |

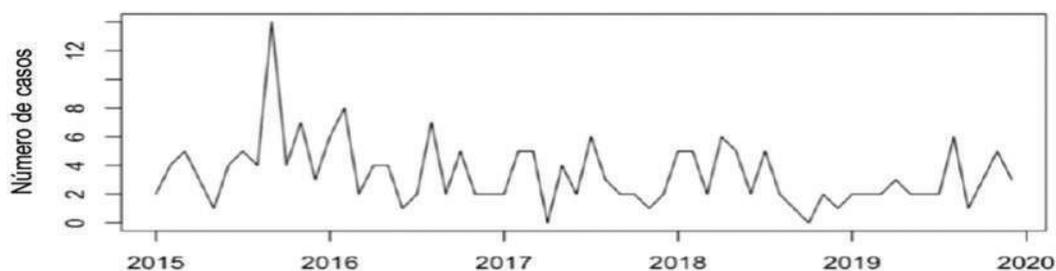


**Cuadro 3. Distribución de los agentes etiológicos según grupo de edad de la población de estudio de una institución en salud; Medellín 2009 - 2019.**

|                        | Grupo de edad en años |          |          |          |           | Valor p | Magnitud de efecto |
|------------------------|-----------------------|----------|----------|----------|-----------|---------|--------------------|
|                        | ≤ 2                   | 3 - 5    | 6 - 10   | 11 - 18  | 19 - > 60 |         |                    |
| <b>Alimentos</b>       |                       |          |          |          |           |         |                    |
| Fruta                  | 1 (5.5)               | 0 (0)    | 0 (0)    | 1 (3.2)  | 12 (8.4)  | 0.099   | 0.156              |
| Pescado                | 1 (5.5)               | 0 (0)    | 00 (0)   | 3 (9.7)  | 4 (2.8)   | 0.215   | 0.163              |
| Marisco                | 0 (0)                 | 0 (0)    | 0 (0)    | 3 (9.7)  | 13 (9.1%) | 0.108   | 0.151              |
| Huevo                  | 11 (61.1)             | 2 (11.8) | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)     | < 0.001 | 0.714              |
| Lácteo                 | 3 (16.7)              | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)     | 0.006   | 0.396              |
| Nuez de árbol          | 0 (0)                 | 0 (0)    | 0 (0)    | 0 (0)    | 4 (2.8)   | 0.465   | 0.111              |
| Maní                   | 1 (5.5)               | 1 (5.9)  | 0 (0)    | 0 (0)    | 3 (2.1)   | 0.455   | 0.127              |
| Otro alimento          | 2 (11.1)              | 3 (17.6) | 0 (0)    | 3 (9.7)  | 15 (10.6) | 0.323   | 0.131              |
| <b>Medicamentos</b>    |                       |          |          |          |           |         |                    |
| AINE                   | 1 (5.6 %)             | 3 (17.6) | 4 (28.6) | 9 (29)   | 10 (33.3) | 0.239   | 0.151              |
| Betalactámico          | 1 (5.6)               | 5 (29.4) | 1 (7.1)  | 2 (6.5)  | 1 (3.3)   | 0.160   | 0.198              |
| Otro antibiótico       | 1 (5.6)               | 1 (5.9)  | 1 (7.1)  | 1 (3.2)  | 6 (4.2)   | 0.603   | 0.113              |
| Otro medicamento       |                       | 2 (11.8) | 2 (14.3) | 3 (9.7)  | 4 (13.3)  | 0.725   | 0.092              |
| <b>Insectos</b>        |                       |          |          |          |           |         |                    |
| Avispa                 | 0 (0)                 | 0 (0)    | 2 (14.3) | 5 (16.1) | 3 (10)    | 0.065   | 0.193              |
| Abeja                  | 0 (0)                 | 0 (0)    | 1 (7.1)  | 1 (3.2)  | 0 (0)     | 0.261   | 0.127              |
| Hormiga                | 0 (0)                 | 2 (11.8) | 0 (0)    | 1 (3.2)  | 0 (0)     | 0.255   | 0.200              |
| Otro insecto           | 0 (0)                 | 2 (11.8) | 0 (0)    | 1 (3.2)  | 0 (0)     | 0.044   | 0.280              |
| <b>No identificado</b> | 1 (5.6)               | 2 (11.8) | 3 (21.4) | 3 (9.7)  | 7 (23.3)  | 0.330   | 0.141              |

**Cuadro 4. Distribución de los casos de anafilaxia según el año y mes de la población de estudio de una institución en la salud; Medellín 2009 - 2019**

|       | Enero | Febrero | Marzo | Abril | Mayo | Junio | Julio | Agosto | Septiembre | Octubre | Noviembre | Diciembre | Total |
|-------|-------|---------|-------|-------|------|-------|-------|--------|------------|---------|-----------|-----------|-------|
| 2009  | 0     | 0       | 0     | 0     | 0    | 0     | 0     | 0      | 0          | 0       | 1         | 0         | 1     |
| 2010  | 1     | 0       | 0     | 1     | 0    | 0     | 0     | 0      | 1          | 0       | 0         | 1         | 4     |
| 2011  | 1     | 2       | 0     | 0     | 0    | 1     | 0     | 0      | 1          | 0       | 0         | 0         | 5     |
| 2012  | 0     | 3       | 2     | 0     | 0    | 1     | 1     | 2      | 2          | 0       | 1         | 0         | 12    |
| 2013  | 2     | 2       | 0     | 0     | 2    | 1     | 1     | 3      | 0          | 0       | 0         | 2         | 13    |
| 2014  | 1     | 0       | 0     | 0     | 0    | 0     | 1     | 2      | 2          | 0       | 1         | 7         | 14    |
| 2015  | 2     | 4       | 5     | 3     | 1    | 4     | 5     | 4      | 14         | 4       | 7         | 3         | 56    |
| 2016  | 6     | 8       | 2     | 4     | 4    | 1     | 2     | 7      | 2          | 5       | 2         | 2         | 45    |
| 2017  | 2     | 5       | 5     | 0     | 4    | 2     | 6     | 3      | 2          | 2       | 1         | 2         | 34    |
| 2018  | 5     | 5       | 2     | 6     | 5    | 2     | 5     | 2      | 1          | 0       | 2         | 1         | 36    |
| 2019  | 2     | 2       | 2     | 3     | 2    | 2     | 2     | 6      | 1          | 3       | 5         | 3         | 33    |
| Total | 22    | 31      | 18    | 17    | 18   | 14    | 23    | 29     | 26         | 14      | 20        | 21        | 253   |

**Figura 1.** Comportamiento de los casos de anafilaxia en el IPS universitaria; 2015 - 2019.

## DISCUSIÓN

Es importante comprender las características del comportamiento de la anafilaxia, para el reconocimiento y tratamiento oportuno de las reacciones de hipersensibilidad. Las particularidades de diferentes regiones geográficas pueden modificar estas características en los pacientes, como lo demostró el estudio de Hoyos-Bachiloglu y colaboradores, donde se observó que los pacientes de un mismo país tuvieron diferentes tasas de ingresos hospitalarios por anafilaxia en relación con la latitud del lugar de residencia, lo que puede reflejar una deficiencia de vitamina D en algún porcentaje de la población.<sup>7</sup>

Al analizar la distribución por edad, similar a lo encontrado en estudios de anafilaxia en América latina, en este ensayo encontramos que el 56.5% de los pacientes tenía entre 19-60 años. En el estudio OLASA se identificó que, de los 534 pacientes incluidos, la mayor proporción de casos eran mayores de 18 años, 42% tenía entre 18-40 años y el 26.5% pertenecía al grupo de mayores de 40 años.<sup>8</sup>

En cuanto a la distribución del diagnóstico por género, el 67.2% de los pacientes de este estudio fueron mujeres, como sucedió en el estudio OLASA<sup>8</sup> y en otra investigación catari.<sup>9</sup>

El antecedente de alergia a medicamentos fue la comorbilidad más prevalente (76%), seguida de la alergia alimentaria (17.7%), sobre todo en el grupo de menores de 2 años, al igual que el antecedente de dermatitis atópica. Beltran-Cardenas y su grupo<sup>10</sup> identificaron que en niños de 5-12 años, residentes en Medellín, la prevalencia de alergia alimentaria diagnosticada por un médico fue del 4.3% y aunque se trata de un auto-reporte, supone una cifra menor de la encontrada en nuestros casos, lo que puede indicar un subregistro del diagnóstico en la población.

En el estudio de Abunada y colaboradores<sup>9</sup> incluyeron, dentro de sus resultados, la coexistencia de comorbilidades: asma, dermatitis atópica, urticaria y rinitis, con una frecuencia del 6.2, 33.9, 31.1 y 14.1%, respectivamente, lo que difiere de lo encontrado en este estudio, y evidencia las diferencias en la epidemiología de enfermedades alérgicas en nuestra población respecto a otras partes del mundo.

En cuanto a los valores de triptasa, solo se detectaron en 38 pacientes, y de esos valores, solo 1 correspondió a concentraciones basales. En 1 paciente se confirmó el diagnóstico de anafilaxia y en otro se encontraron concentraciones altas de triptasa y continuó con estudios para identificar síndrome de activación de mastocitos. Los 36 pacientes restantes tuvieron valores de triptasa en los límites de referencia. Esto coincide con el estudio de Londoño y sus coautores, quienes por medio de un cuestionario efectuado a 447 médicos no alergólogos en Colombia, 21% indicaron que la triptasa es el estudio de elección para apoyar el diagnóstico de anafilaxia.<sup>10</sup> En escenarios de urgencias internacionales también se han encontrado fallas en la medición oportuna de triptasa.<sup>12</sup> Esto refleja la necesidad de mejorar la capacitación y cumplimiento de protocolos de tratamiento en pacientes con anafilaxia, incluida la medición de triptasa sérica en un evento agudo y basal.

Las manifestaciones cutáneas se encontraron en el 94.8% de los pacientes y los síntomas respiratorios en el 87.3%. Las principales manifestaciones de anafilaxia reportadas en el estudio OLASA y en otro efectuado en Estado Unidos fueron cutáneas y respiratorias,<sup>8</sup> y reafirman que el comportamiento clínico de la anafilaxia es similar en Colombia y en otros países del Continente Americano.

La alteración del estado de consciencia y la hipotensión fueron más frecuentes en pacientes mayores de 60 años, quizá relacionadas con comorbilidades cardiovasculares y disminución de la reserva fisiológica en respuesta a la anafilaxia. Se ha reportado que a mayor edad mayor riesgo de reacciones graves, encontrando que los niños y adolescentes, adultos (18-59 años) y mayores de 60 años experimentan reacciones graves en 12, 37.1 y 57.7%, respectivamente.<sup>13</sup> En futuros estudios, el análisis de la gravedad de las reacciones anafilácticas y las comorbilidades de los pacientes (asma) puede aportar información valiosa de los factores de riesgo adicionales asociados con mayor gravedad de los síntomas.

En este estudio, el agente causal más frecuente de anafilaxia fueron los fármacos (52.1%), sobre todo los AINEs, en pacientes mayores de 60 años. En el estudio OLASA se observó un comportamiento similar con los AINE's, que se encuentran implicados frecuentemente en eventos de anafilaxia; sin embargo, los pacientes con mayor afectación fueron los mayores de 40 años.<sup>8</sup>

En el análisis por grupo etario se identificó el huevo como agente causal de anafilaxia, sobre todo en pacientes menores de 5 años, y la leche en menores de 2 años. En América Latina se reporta que los pacientes de 1 a 4 años tienen mayor frecuencia de anafilaxia por alimentos, específicamente leche y huevo.<sup>8</sup>

Respecto a la anafilaxia provocada por cacahuate, en nuestro estudio se registraron 5 pacientes con este tipo de reacción: 2 menores de 5 años y 3 adultos. Esto difiere de forma significativa con otras poblaciones. El Registro Europeo de Anafilaxia informa que el cacahuate es un desencadenante de anafilaxia en un tercio de las reacciones inducidas por alimentos en pacientes pediátricos, y puede explicarse por diferencias genéticas y socioculturales en nuestra población.<sup>14</sup>

En un estudio catarí se identificaron como principales causas de anafilaxia: alimentos (55%), picaduras de insectos (28%) y medicamentos (17.9%). En los niños menores de 10 años, tres cuartas partes de los eventos fueron desencadenados por alimentos (74.3%), mientras que en adultos, las picaduras de insectos (específicamente la hormiga negra) y los medicamentos fueron los principales agentes implicados.<sup>8</sup>

En nuestro estudio, el 17.7% de los casos tuvo etiología no identificada. En América Latina se reporta una tasa de etiología no identificada en el 17.8% de los casos, similar a la encontrada en nuestro ensayo.<sup>8,9,15</sup>

En lo que a tratamiento respecta, el 39.9% recibió adrenalina, lo que difiere con lo encontrado en un estudio colombiano que evidenció que el 92.2% de los médicos no alergólogos sabía cuál era el tratamiento de la anafilaxia y el 76.5% conocía el momento de la administración.<sup>11</sup> Aunque es bien conocido el tratamiento de la anafilaxia, existen fallas al momento de aplicarlo, ya sea por falta en el reconocimiento o temor para administrar el medicamento.

En América Latina se ha observado que la mayoría de los pacientes recibe glucocorticoides (80.1%) y antihistamínicos (80.4%), y adrenalina en menos de la mitad de los casos.<sup>15</sup> La administración tardía de adrenalina es el factor de riesgo más importante de modificación para mejorar el tratamiento en los pacientes.<sup>16,17</sup>

En cuanto al comportamiento de los casos de anafilaxia en el tiempo, se observó un aumento importante de éstos y se mantuvo constante a partir del 2015, quizá debido a un mayor reconocimiento del diagnóstico.

La principal fortaleza de esta investigación es el periodo de estudio de 10 años. Esto permitió obtener una muestra grande de pacientes, además de observar el comportamiento de la anafilaxia en el tiempo y evaluar múltiples variables. Si bien es un estudio retrospectivo y limitado a la información consignada en las historias clínicas, algunas de las variables no tenían registro, lo que significó una debilidad del estudio. Como criterio de inclusión para la búsqueda inicial de pacientes se tomaron en cuenta códigos CIE-10 específicos; sin embargo, dentro de estos solo incluyeron el choque anafiláctico en las opciones diagnósticas, definido como afectación cardiovascular con hipotensión, pero no siempre se manifiesta y dificulta el registro correcto de la situación clínica, incluso favorece el subregistro.

## CONCLUSIONES

El comportamiento de la anafilaxia es similar al observado en otros pacientes de América Latina, se asemeja en algunos aspectos al expresado en otras partes del mundo y difiere al de otros países. Esto refleja que las prácticas culturales y la genética pueden estar implicadas en el comportamiento de la anafilaxia. Existen debilidades en el tratamiento de la anafilaxia, por lo que es importante diseñar programas de educación para el personal de salud y elaborar guías de tratamiento nacionales, basadas en datos epidemiológicos que generen pautas claras para el abordaje oportuno de los pacientes.

## Agradecimientos

Al Hospital Alma Mater de Antioquía, Colombia, y a los pacientes y docentes de la Universidad de Antioquia, Colombia, por las facilidades brindadas para el desarrollo de esta investigación.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaramos no tener conflictos de intereses.

## Fuentes de financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Responsabilidades éticas

La presente investigación se enmarcó en lo dictaminado en el artículo 11 de la resolución 839 de 2017 para la protección de datos personales, el uso, manejo, recolección y tratamiento de la información, así como en las consideraciones y principios éticos establecidos en la Resolución N° 008430 de 1993, del Ministerio de Salud de la República de Colombia. El presente proyecto se clasificó como un estudio sin riesgo, fue aprobado por los comités de ética de la IPS Universitaria y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

## REFERENCIAS

- Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020; 13 (10): 100472.
- Londoño JE, Raigosa M, Vasquez MC, Calvo V, et al. Evaluación de los conceptos diagnósticos y de manejo de la anafilaxia en médicos no alergólogos de Colombia. *Rev Alergia Méx* 2019; 66: 18-26. <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v66i1.524>
- Panesar SS, Javad S, de Silva D, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013; 68 (11): 1353-1361. doi:10.1111/all.12272
- Yu JE, Lin RY. The Epidemiology of Anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54 (3): 366-374.
- Cardona V, Álvarez-Perea A, Ansotegui-Zubeldia IJ, et al. [Clinical Practice Guide for Anaphylaxis in Latin America (Galaxia-Latam)]. *Rev Alerg Mex* 2019; 66 (Suppl 2): 1-39.
- Simons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Org J* 2015; 8: 32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1
- Hoyos-Bachiloglu R, Morales PS, Cerda J, et al. Higher latitude and lower solar radiation influence on anaphylaxis in Chilean children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 338-343. <https://doi.org/10.1111/pai.12211>
- Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, et al. Anaphylaxis in Latin American children and adolescents: the Online Latin American Survey on Anaphylaxis (OLASA). *Allergol Immunopathol* 2012; 40 (6): 331-335.
- Abunada T, Al-Nesf MA, Thalib L, et al. Anaphylaxis triggers in a large tertiary care hospital in Qatar: a retrospective study. *World Allergy Organ J* 2018; 11 (1): 20.
- Beltrán-Cárdenas CE, Granda-Restrepo DM, Franco-Aguilar A, Lopez-Teros V, et al. Prevalence of Food-Hypersensitivity and Food-Dependent Anaphylaxis in Colombian Schoolchildren by Parent-Report. *Medicina* 2021; 57 (2). <http://dx.doi.org/10.3390/medicina57020146>
- Londoño JE, Raigosa M, Vasquez MC, Calvo V, et al. Evaluación de los conceptos diagnósticos y de manejo de la anafilaxia en médicos no alergólogos de Colombia. *Rev Alergia Méx* 2019; 66 (1): 18-26. doi: 10.29262/ram.v66i1.524
- Buka RJ, Knibb RC, Crossman RJ, et al. Anaphylaxis and Clinical Utility of Real-World Measurement of Acute Serum Tryptase in UK Emergency Departments. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5 (5): 1280-1287.e2.
- Jares EJ, Cardona Villa R, Sánchez-Borges M, et al. Drug-induced anaphylaxis, elicitors, risk factors, and management in Latin America. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (4): 1403-1405.e1.
- Maris I, Dölle-Bierke S, Renaudin JM, et al. Peanut-induced anaphylaxis in children and adolescents: Data from the European Anaphylaxis Registry. *Allergy* 2021; 76 (5): 1517-1527.
- Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97 (1): 39-43.
- Jares EJ, Cardona Villa R, Sánchez-Borges M, et al. Drug-induced anaphylaxis, elicitors, risk factors, and management in Latin America. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (4): 1403-1405.e1.
- Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, et al. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5 (5): 1169-1178.

## Reducción del contenido de IgA1 e IgA2 en la leche materna por efecto de la pasteurización y congelación

### Effect of pasteurization and freezing on the content of IgA1 and IgA2 subtypes in breast milk.

Beatriz López-Marin,<sup>1</sup> Adriana Patricia Osorno-Gutiérrez,<sup>2</sup> Natalia Arredondo-Vanegas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Maestría en Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias; Doctorado en Ciencias Farmacéuticas Alimentarias; Pregrado en Nutrición y Dietética; Universidad de Antioquia, Colombia.

<sup>2</sup> Diplomado en Módulo de especialización "Enfermedades Metabólicas", Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile. Especialización en Nutrición Clínica Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Pregrado en Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia, Colombia.

<sup>3</sup> Estudiante de Pregrado de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia de Colombia.

#### Correspondencia

Beatriz López Marin  
beatriz.lopez@udea.edu.co

**Recibido:** 02-01-2023

**Aceptado:** 06-03-2023

**Publicado:** 24-05-2023

**DOI:** 10.29262/ram.v70i1.1205

#### Resumen

**Objetivo:** Determinar el efecto de la pasteurización y congelación en el contenido de IgA1 e IgA2 en la leche materna.

**Métodos:** Estudio observacional y retrospectivo, llevado a cabo en mujeres que tuvieran más de 30 días de ofrecer lactancia a su neonato, y pudieran donar 50 mL de leche. Se determinó la concentración de IgA1 e IgA2 mediante turbidimetría, antes y después de someterse a pasteurización y congelación, cada 15 días durante 2 meses. La congelación fue a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Se encontró un contenido total de IgA de 1598,5 mg/dL.

**Resultados:** Se seleccionaron 10 donantes de leche materna. La concentración inicial de IgA1 e IA2 fue de 651 y 945.7 mg/dL, respectivamente; al finalizar los tiempos de congelación disminuyó el contenido de ambas inmunoglobulinas: IgA1 del 74% e IgA2 del 86%. Después de los tratamientos, el contenido de inmunoglobulinas disminuyó de forma contundente, con diferencia significativa de  $p < 0.05$ .

**Conclusión:** La pasteurización y la congelación afectan de manera importante el contenido de IgA1 e IgA en la leche materna; por tanto, la alimentación al seno materno sigue siendo la mejor forma de ofrecer toda protección inmunológica al lactante.

**Palabras claves:** Leche materna; inmunoglobulinas; IgA1; IgA2; pasteurización; congelación, turbidimetría.

#### Abstract

**Objective:** To determine the effect of pasteurization and freezing on the content of IgA1 and IgA2 in breast milk.

**Methods:** Observational, retrospective study, carried out in women who had been breastfeeding their newborn for more than 30 days, and could donate 50 mL of milk. The concentration of IgA1 and IgA2 was determined by turbidimetry, before and after being subjected to pasteurization and freezing, every 15 days for 2 months. Freezing was at  $-20^{\circ}\text{C}$ . A total IgA content of 1598.5 mg/dL was found.

**Results:** 10 breast milk donors were selected. The initial concentration of IgA1 and IA2 was 651 and 945.7 mg/dL, respectively; At the end of the freezing times, the content of both immunoglobulins decreased: IgA1 of 74% and IgA2 of 86%. After the treatments, the immunoglobulin content decreased dramatically, with a significant difference of  $p < 0.05$ .

**Conclusion:** Pasteurization and freezing significantly affect the content of IgA1 and IgA in breast milk; therefore, breast-feeding remains the best way to offer full immunological protection to the infant.

**Keywords:** Milk human; Immunoglobulins; IgA1; IgA; Pasteurization; Freezing; Turbidimetry.

## INTRODUCCIÓN

La leche materna es el alimento idóneo para los neonatos durante los primeros seis meses de vida, por su contenido nutricional e inmunológico.<sup>1</sup> La leche materna madura es la que se produce después de los 30 días posparto,<sup>2</sup> y se estima que tiene abundante concentración de inmunoglobulinas. La IgA es una de las más importantes en la leche materna madura, pues impide la adherencia de antígenos a la pared intestinal y neutraliza toxinas en la mucosa intestinal; incluso se ha observado que es la molécula con mayor contenido,<sup>4</sup> y actualmente se distinguen dos subclases: IgA1 e la IgA2,<sup>5,6</sup> cuya diferencia entre ambas es la coexistencia de una secuencia de 13 a 16 aminoácidos en la región bisagra de la IgA1 comparada con la región bisagra de la IgA2, que es más corta (**Figura 1**).<sup>7</sup> En el recién nacido, la cantidad aportada de IgA por la leche materna es fundamental, de ahí la importancia de brindarla con un buen contenido de IgA. Sánchez y colaboradores señalan que la concentración de IgA1 es más alta que la de IgA2 y esto depende de los episodios infecciosos respiratorios de la madre durante el embarazo, mientras que el contenido alto de IgA2 depende de procesos infecciosos de la madre en el aparato gastrointestinal.<sup>5</sup> En la actualidad, diversos países tienen bancos de leche materna en sus clínicas y hospitales, que conservan mediante métodos de pasteurización, refrigeración y congelación,<sup>8</sup> con la finalidad de mantener al máximo todo su valor nutricional e inmunológico, y evitar recurrir a fórmulas infantiles, que aunque son nutritivas, no brindan el respaldo inmunológico de la leche materna.<sup>9</sup> Sin embargo, para la conservación y eliminación de microorganismos patógenos se pasteuriza y congela. El estudio de García demostró que la pasteurización y conservación por frío no afectan el contenido nutricional de la leche materna;<sup>6</sup> no obstante, las células inmunológicas son sensibles a procesos térmicos y algunas investigaciones informan diferentes resultados respecto al mantenimiento de las inmunoglobulinas en la leche materna después de la pasteurización, sin establecer hasta momento cuál es el mejor proceso de conservación.

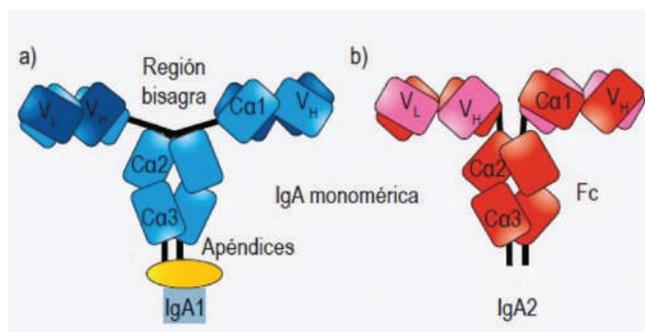
Peila y su grupo de trabajo encontraron que el proceso de pasteurización en leche materna, realizada con el método Holder, puede afectar algunos componentes bioactivos y nutritivos.<sup>10</sup> Otro estudio del efecto de la pasteurización con el método de Holder, acerca de

los nutrientes y componentes biológicamente activos en la leche materna, indica que las proteínas suelen afectarse por la pasteurización, reduciendo a su vez la concentración de proteínas específicas, con una acción inmunológica y antiinfecciosa importante, como las inmunoglobulinas y lactoferrina.<sup>11</sup> Por su parte, Colaizy concluye que la pasteurización afecta compuestos bioactivos de la leche materna, principalmente los que tienen estructuras proteicas (inmunoglobulinas, citoquinas, enzimas);<sup>12</sup> no obstante, el estudio de Castro evaluó el efecto de la pasteurización-liofilización en el contenido de inmunoglobulinas en la leche materna madura y encontró que su concentración disminuye muy poco después de los procesos de conservación,<sup>5</sup> incluso se discute el mantenimiento de la estructura de las inmunoglobulinas después de someterse a estos procesos, porque si su estructura se deteriora, no cumplirá con las funciones inmunológicas, y es aquí donde radica la importancia de analizar si los procesos de pasteurización y congelación dañan esa función. En la actualidad, los bancos de leche tienen poco conocimiento respecto, por ende, el objetivo de este estudio fue: determinar el efecto de la pasteurización y congelación en el contenido de IgA1 e IgA2 en la leche materna.

## MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo, llevado a cabo en mujeres que tuvieran más de 30 días de ofrecer lactancia a su neonato, y pudieran donar 50 mL de leche. Las participantes fueron citadas a las 7 am en el Hospital Universitario San Vicente Fundación de Medellín, Colombia, para firmar el consentimiento informado, avalado por el comité de ética de la institución. La extracción de la leche se realizó de forma manual; se recolectaron 500 mL y se separaron 10 mL para la lectura inmediata de IgA1 e IgA2, el resto de la leche se sometió a pasteurización y, posteriormente, congelación.

La pasteurización se realizó a 65°C por 30 minutos, con enfriamiento rápido en baño de hielo y congelación hasta alcanzar los 4°C. Posteriormente, a 10 mL de la leche pasteurizada se determinó la concentración de IgA1 e IgA2, y el resto se llevó a congelación en tubos Eppendorf con capacidad de 5 mL en un equipo de congelación a -20°C. Las muestras se rotularon con fecha de congelación, fecha estimada para realizar la prueba de análisis y código de la muestra. La cuantificación de los subtipos de IgA y la determinación de funcionalidad se llevó a cabo con la téc-



**Figura 1.** La IgA1 monomérica (azul, en sección **A**) muestra una conformación en forma de T por una región bisagra, **B**) comparada con la IgA2 (roja en sección).

nica de turbidimetría, con el kit comercial de IgAP humano antisuero Kappa SPAPLUS de Bindig Site, con juego de calibrador Kappa SPAPLUS de IgA humana (6 x 1.0 mL), IgA humana Kappa SPAPLUS de alto control, IgA Kappa SPAPLUS humano e IgA Kappa Reaction Buffer SPAPLUS.

## Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 25. Las variables se describieron con media, desviación estándar e intervalos de confianza del 95%. El análisis de varianza de medidas repetidas se efectuó para valorar el cambio de IgA1 e IgA2 entre las diferentes fases: sin tratamiento, pasteurizada a los 15, 30, 45 y 60 días. Se estableció el nivel de significancia de 5% para todos los análisis.

## RESULTADOS

Se seleccionaron 10 participantes para donación de la leche materna. La determinación inicial de IgA1, mediante la técnica de turbidimetría en leche materna madura sin tratamiento, fue de 651 mg/dL y después de la pasteurización disminuyó a 447.8 mg/dL; al finalizar los tiempos de congelación, el contenido promedio final fue de 167.9 mg/dL. Para IgA2, la determinación inicial antes de los tratamientos fue de 945.7 mg/dL, después de la pasteurización disminuyó a 190.9 mg/dL y al finalizar los tiempos de congelación de 132.8 mg/dL. **Cuadro 1**

Después de someter la leche materna madura a pasteurización y posteriormente a congelación duran-

| Cuadro 1. ANOVA de medidas repetidas para IgA1 e IgA2 |         |             |                  |
|---|---------|-------------|------------------|
| Inmunoglobulina                                       | Media   | Desv. error | IC95%            |
| gA1_*ST   | 651,000 | 0,200       | 648,459-653,541  |
| IgA1_**P  | 447,800 | 11,200      | 305,491-590,109  |
| IgA1_***C15   | 574,300 | 23,400      | 276,975-871,625  |
| IgA1_C45  | 181,700 | 8,200       | 77,509-285,891   |
| IgA1_C60  | 167,900 | 1,700       | 146,299-189,501  |
| IgA2_ST   | 947,500 | 13,200      | 779,778-1115,222 |
| IgA2_P  | 190,850 | 6,550       | 107,624-274,076  |
| IgA2_C15  | 84,800  | 19,200      | -159,159-328,759 |
| IgA2_C30  | 133,950 | 1,950       | 109,173-158,727  |
| IgA2_C45  | 142,050 | 0,750       | 132,520-151,580  |
| IgA2_C60  | 132,800 | 3,500       | 88,328-177,272   |

\*ST: sin tratamiento; \*\* P: pasteurizada; \*\*\*C: congelación.

te 60 días, se observó disminución significativa de la concentración de IgA1 e IgA2, al aplicar las pruebas estadísticas multivalentes. **Cuadro 2**

En el día 60 del proceso de congelación se observó 24% del contenido inicial de IgA1, es decir, se perdió un 74% de la proteína, lo que disminuyó las cifras estadísticas, con diferencia significativa ( $p < 0.036$ ) en todas las pruebas multivalentes (**Cuadro 3**). Lo mismo sucedió con la IgA2, cuyo contenido disminuyó en un 86%, es decir, solo permaneció un 14%, indicando una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.017$ ) en todas las pruebas multivalentes. Los resultados revelan que los tratamientos de pasteurización y congelación afectan el contenido de IgA1 y, principalmente, de IgA2.

## DISCUSIÓN

En promedio, el contenido total de IgA en la leche materna madura recolectada fue de 1598.5 mg/dL, (1.58 g/dL), lo que concuerda con lo reportado por Castro.<sup>5</sup> Los datos obtenidos en este estudio se relacionan con los de Morales y Baldizón,<sup>13</sup> quienes señalan que los procesos de enfriamiento, pasteurización y congelamiento de la leche materna disminuyen el contenido de inmunoglobulinas en 50%;<sup>2</sup> por tanto, el período máximo de almacenamiento es de 3 meses luego de la pasteurización, porque las inmunoglobulinas sufren un descenso paulatino cuando se almacenan por más largos periodos.<sup>13</sup>

**Cuadro 2. Pruebas multivalentes para IgA1 e IgA2**

|                    | IgA1     |          |       |                         |                    |
|--------------------|----------|----------|-------|-------------------------|--------------------|
|                    | Valor    | F        | Sig.  | Eta parcial al cuadrado | Potencia observada |
| Traza de Pillai    | 0.997    | 317,715  | 0.036 | 0.997                   | 0.838              |
| Lambda de Wilks    | 0.003    | 317,715  | 0.036 | 0.997                   | 0.838              |
| Traza de Hotelling | 317,715  | 317,715  | 0.036 | 0.997                   | 0.838              |
| Raíz mayor de Roy  | 317,715  | 317,715  | 0.036 | 0.997                   | 0.838              |
|                    | IgA2     |          |       |                         |                    |
|                    | Valor    | F        | Sig.  | Eta parcial al cuadrado | Potencia observada |
| Traza de Pillai    | 0.999    | 1467,763 | 0.017 | 0.999                   | 0.997              |
| Lambda de Wilks    | 0.001    | 1467,763 | 0.017 | 0.999                   | 0.997              |
| Traza de Hotelling | 1467,763 | 1467,763 | 0.017 | 0.999                   | 0.997              |
| Raíz mayor de Roy  | 1467,763 | 1467,763 | 0.017 | 0.999                   | 0.997              |

**Cuadro 3. Pérdida de IgA1 e IgA 2 después de la pasteurización y durante la congelación**

| Contenido IgA1 | Promedio | % pérdida | Contenido IgA2 | Promedio | % pérdida |
|----------------|----------|-----------|----------------|----------|-----------|
| 651,2          |          |           | 934,3          | 947,5    | 100       |
| 650,8          | 651      | 100       | 960,7          |          |           |
| 436,6          |          |           | 197,4          | 190,9    | 20        |
| 459            | 447,8    | 69        | 184,3          |          |           |
| 550,9          |          |           | 104            | 84,8     | 9         |
| 597,7          | 574,3    | 88        | 65,6           |          |           |
| 188,5          |          |           | 132            | 134,0    | 14        |
| -              | 94,25    | 14        | 135,9          |          |           |
| 189,9          |          |           | 141,3          | 142,1    | 15        |
| 173,5          | 181,7    | 28        | 142,8          |          |           |
| 166,2          |          |           | 129,3          | 132,8    | 14        |
| 169,6          | 167,9    | 26        |                |          |           |

El estudio de Ortiz<sup>14</sup> reporta que la pasteurización disminuye significativamente ( $p < 0.0001$ ) el contenido de IgA en la leche materna. En el ensayo de Akinbi, la concentración de IgA disminuyó del 28.95 al 63.91%<sup>1</sup> y en el de Ortiz hubo una disminución del 48.28%, lo que demuestra que la cantidad perdida de IgA fue significativa después del proceso de pasteurización.<sup>14</sup> Estos estudios señalan resultados similares a los nuestros en el proceso de pasteurización, con el contenido de los diferentes isotipos de IgA en la leche materna madura, donde puede observarse que la reducción de IgA1 después de pasteurizarse fue del 31% y de IgA2 del 80%. **Cuadro 1**

En cuanto al proceso de congelación, Baldizón reporta que la concentración media inicial de IgA es de 107.76 mg/dL y disminuye a 98.84 mg/dL luego de someterse a conge-

lación convencional (100.32 mg/dL) y rápida, a base de hielo seco-alcohol etílico al 95%. El decremento de la concentración de IgA fue de 6.9% con el método convencional y de 8.3% con el de congelamiento rápido.<sup>13</sup> Nuestro estudio evaluó el efecto de la temperatura de congelación inicial y a diferentes periodos en el contenido de IgA, y permitió corroborar que no solo este proceso afecta su contenido, sino también el tiempo que permanece congelada.

En el estudio de Baldizón<sup>13</sup> determinaron la concentración de IgA en las muestras basales y se compararon con el método de congelación convencional y congelación rápida, y observaron un descenso en la concentración de IgA con ambos métodos,<sup>13</sup> situación semejante a la de este estudio, donde ambas inmunoglobulinas disminuyeron su contenido de manera significativa durante la congelación.



La IgA1 e IgA2 son diferentes en la región constante de la cadena pesada (C $\alpha$ ).<sup>15</sup> Además, su ubicación es diferente: la IgA1 se encuentra predominantemente en la piel, suero, saliva y vía respiratoria alta, y la IgA2 se localiza en el intestino grueso y delgado.<sup>16</sup>

De las funciones conocidas de la IgA en leche materna se incluyen: neutralizar y bloquear la unión de microorganismos a las células del hospedero y translocación entre los compartimientos internos; inhibición de la respuesta de células T; modificación de la expresión de genes y el metabolismo de microorganismos,<sup>17</sup> y reclutamiento del complemento durante el proceso de inflamación.<sup>3,18</sup> Por lo anterior, es importante recalcar que tiene la conservación de ambos isotipos de inmunoglobulinas la leche materna madura, pues estas proteínas ayudan al lactante a que su respuesta inmunológica sea más eficiente. Sin embargo, los tratamientos a los que se somete en los bancos de leche materna, para suministrar un alimento inocuo a los lactantes, propician que su aporte inmunológico se afecte, específicamente ambos isotipos de inmunoglobulinas, perdiéndose así una de las grandes funciones de este alimento.

No obstante, debido al riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas a través de la leche materna, es necesario someterla a un proceso de higiene, por lo que la pasteurización es el método de elección en la mayor parte de los bancos de leche materna. Al mismo tiempo, diversos estudios indican que la pasteurización reduce el valor nutricional e inmunológico de la leche materna.<sup>1,14,19</sup> Estos datos son similares a los de nuestro estudio, específicamente en el contenido de los isotipos de IgA. Por consiguiente, las temperaturas (incluso las controladas) de pasteurización, congelación y el tiempo de almacenamiento son variables importantes que afectan el contenido de inmunoglobulinas de la leche materna. Para completar la información anterior, Ortiz<sup>14</sup> reportó una disminución significativa de la concentración de IgA después del proceso de pasteurización ( $p < 0.0001$ ). Otros estudios informan disminución de la concentración de IgA, del 28.95 al 63.91%<sup>1</sup> y Baldizon reporta reducción significativa del 48.28% después de la pasteurización.<sup>13</sup>

Arroyo y sus colaboradores indicaron que después de la pasteurización de la leche, las concentraciones me-

dias de IgA disminuyen un 30% ( $p < 0.001$ ), al igual que su actividad biológica. Los primeros procesos de congelación-descongelación, antes de la pasteurización, no mostraron diferencias significativas entre las concentraciones medias de los subtipos de IgA ( $p = 0.160$ ).<sup>2</sup>

La leche materna tiene buen contenido de inmunoglobulinas (especialmente en el calostro),<sup>20</sup> específicamente IgA secretora. La IgA se sintetiza en las glándulas mamarias, tiene gran resistencia a la proteólisis y brinda importantes funciones inmunológicas al lactante: impide la traslocación de antígenos desde la mucosa intestinal<sup>20</sup> y bloquea el paso de toxinas,<sup>2,20</sup> por consiguiente, el aporte de esta proteína al neonato es de importancia inmunológica, lo que hace pensar en reevaluar los tratamientos térmicos a los que es sometido este alimento en los bancos de leche, pues según lo reportado en este y otros estudios, dichos tratamientos están deteriorando su capacidad inmunológica.

Además, es posible que la estructura de las inmunoglobulinas pudo dañarse por los tratamientos implementados (calor y frío), quizá porque la técnica de turbidimetría se basa en la reacción del antígeno con un antisuero específico que conduce a la formación de complejos insolubles<sup>22</sup> (efecto atribuido al Kit Star Plus). Entonces, la lectura deficiente del contenido de IgA, después de someterse a pasteurización y congelación, puede deberse a la nula reacción del antígeno con el antisuero específico, posiblemente por un deterioro en su estructura y de esta forma se afectó la funcionalidad y, por ende, la respuesta inmunológica.

Es evidente la necesidad de higiene de la leche materna antes de ofrecerla a los lactantes; sin embargo, los procesos que actualmente se implementan pueden dañar su calidad inmunológica, por lo que es pertinente realizar estudios con otras tecnologías para los procesos de inocuidad y entregar este alimento con todo su potencial inmunológico a los lactantes. Una alternativa puede ser la ultrapasteurización, método que emplea altas temperaturas y tiempos muy cortos, lo que podría permitir la conservación de las células e inmunoglobulinas que forman parte de la leche materna madura.

## CONCLUSIÓN

La pasteurización y el tiempo de congelación son procesos que afectan de manera importante el contenido de IgA1 e IgA2 en la leche materna; por tanto, la alimentación al seno materno sigue siendo la mejor forma de ofrecer toda protección inmunológica al lactante.

## Agradecimientos

A Binding Site y Quimiolab.

## Fuentes de financiamiento

Escuela de Nutrición y Dietética de la Universidad de Antioquia, Colombia, adicionalmente Binding Site y Quimiolab, Colombia.

## Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés para este estudio.

## REFERENCIAS

1. Akinbi H, Meinen-Der J, Auer C, Ma Y, et al. Alterations in the Host Defense Properties of Human Milk Following Prolonged Storage. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 347-52.
2. Arroyo G, Ortiz-Barrientos KA, Lange K, Nave F, et al. Effect of the Various Steps in the Processing of Human Milk in the Concentrations of IgA, IgM, and Lactoferrin. *Breastfeed Med* 2017; 12 (7): 443-5.
3. Bunker JJ, Bendelac A. IgA Responses to Microbiota. *Immunity*. Elsevier Inc.; 2018; 49 (2): 211-24. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.08.011>
4. Gavilanes-Parra S, Manjarrez-Hernández Á, Cravioto A. Inmunoprotección por leche humana. *Rev Mex Pediatr* 2002; 69: 10. <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2002/sp023h.pdf>
5. Castro-Albarrán J, Navarro-Hernández RE, Solís-Pacheco JR, Salazar-Quiones IC, et al. Impacto de La Pasteurización/Liofilización En El Contenido Disponible de Inmunoglobulinas En Leche Humana Madura. Estudio de Aplicación En Bancos de Leche Humana En Hospitales. *Nutr Hosp* 2017; 34 (4): 899-906.
6. García N. Cambio En La Composición de La Leche Materna Secundario a La Conservación En Frío, Pasteurización y Administración. 2015.
7. Salgado H. Mecanismos efectores de las células B. En: Biogénesis, editor. *Inmunología: Una ciencia activa*. Medellín; 2013: 265-85.
8. MINSALUD. Banco De Leche Humana BLH En Colombia [Internet]. 2015: 1-8. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/SNA/donacion-bancos-de-leche-humana-mayo-2015.pdf>
9. Martin RC, Ling PR, Blackburn GL. Revisión de la alimentación infantil: características clave de la leche materna y la fórmula infantil. *Nutrients* 2016; 8 (5). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/udea.lookproxy.com/pmc/articles/PMC4882692/>
10. Peila C, Emmerik N, Giribaldi M, Stahl B, et al. Procesamiento de leche humana: una revisión sistemática de técnicas innovadoras para garantizar la seguridad y la calidad de la leche de donante. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64 (3): 353-61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27755345/>
11. Peila C, Moro GE, Bertino E, Cavallarin L, et al. El efecto de la pasteurización con soporte sobre los nutrientes y los componentes biológicamente activos en la leche humana donada: una revisión. *Nutrients* 2016; 8 (8): 477. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997390/>
12. Colaizy TT. Efectos de los procedimientos de bancos de leche sobre los componentes nutricionales y bioactivos de la leche humana donada. *Semin Perinatol* 2021; 45 (2). <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000520301658?via%3Dihub>
13. Baldizon D. Efecto Del Congelamiento Rápido En Las Concentraciones de Inmunoglobulinas de La Leche Materna En El Banco de Leche Humana Del Hospital Nacional de Antigua Guatemala. 2015.
14. Ortiz K, Soto M, Arroyo G. Determinación de la inmunoglobulina A en leche humana antes y después de la pasteurización. *Rev Cient* 2014; 24 (1): 25-33.
15. Rugeles LM, Patiño JP, Montoya CJ. Mecanismos efectores de las células B. En: Biogénesis, editor. *Inmunología: una ciencia activa*. 2.ª ed. Medellín: Universidad de Antioquia; 2009: 712.
16. Pakkanen SH, Kantele JM, Moldoveanu Z, Hedges S, et al. La expresión de receptores autodirigidos en plasmablastos IgA1 e IgA2 en sangre refleja la distribución diferencial de IgA1 e IgA2 en varios fluidos corporales. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17 (3): 393-401.
17. Relman DA. Maternal IgA: Matchmaking in Early Childhood. *Immunity*. Elsevier Inc.; 2019; 51 (2): 211-3. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.07.010>
18. Zambrano J, Argumedo L. Evaluación de los niveles de IgA1 e IgA2 en calostro humano por efecto de la vacunación en contra de *Streptococcus pneumoniae* durante la gestación. *BUAP* 2020;1-54. <https://hdl.handle.net/20.500.12371/11336>

19. Permanyer M, Castellote C, Ramírez-Santana C, Audí C, et al. Mantenimiento de la inmunoglobulina A de la leche materna después del procesamiento a alta presión. *J Dairy Sci* 2010; 93 (3): 877-83. <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2009-264320>.
20. Roxanna García-López D. Composición e inmunología de la leche humana. *Acta Pediatr Mex* 2011; 32 (4): 223-30.
21. Macías M, Rodríguez SI. Leche materna: Composición y factores condicionantes de la lactancia. *Argent Pediatr* 2006; 5: 424. <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v104n5/v104n5a08.pdf>
22. Hernández-García D, Acebo-González A. Turbimetria. *Rev CENIC* 2013; 44 (1): 1-18. <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181226886003.pdf>

## Vía aérea pequeña: de la definición al tratamiento

### Small airway: from definition to treatment.

Laura Gochicoa-Rangel,<sup>1</sup> Carlos Jiménez,<sup>2</sup> Irma Lechuga-Trejo,<sup>3</sup> Rosaura Esperanza Benítez-Pérez,<sup>1</sup> Ileri Thirion-Romero,<sup>4</sup> Federico Isaac Hernández-Rocha,<sup>5</sup> Omar Ceballos-Zúñiga,<sup>5</sup> Arturo Cortes-Telles,<sup>6</sup> Selene Guerrero-Zuñiga,<sup>7</sup> Roberto Díaz-García,<sup>8</sup> Aloisia Paloma Hernández-Morales,<sup>9</sup> Jacqueline Lorena Aguilar-Zanela,<sup>10</sup> Luis Torre-Bouscoulet<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología Respiratoria, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", Ciudad de México.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

<sup>3</sup>Departamento de Neumopediatría, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", Ciudad de México.

<sup>4</sup>Sociedad Latinoamericana de Fisiología Respiratoria (SOLAFIRE), Ciudad de México.

<sup>5</sup>Servicio de Neumología, Breathbaja, Mexicali, Baja California, México.

<sup>6</sup>Clínica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Regional De Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, México.

<sup>7</sup>Unidad de Medicina del Sueño, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", Ciudad de México.

<sup>8</sup>Servicio de Neumología, Clinasma, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>9</sup>Departamento de Radiología e imagen, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", Ciudad de México.

<sup>10</sup>Centro de Asma y Alergia México, Ciudad de México.

<sup>11</sup>Instituto de Desarrollo e Innovación en Fisiología Respiratoria, Ciudad de México.

#### Correspondencia

Luis Torre Bouscoulet  
luistorreb@gmail.com

**Recibido:** 14-11-2022

**Aceptado:** 14-02-2023

**Publicado:** 24-05-2023

**DOI:** 10.29262/ram.v70i1.1190

#### Resumen

La vía aérea pequeña, presente desde los orígenes de la humanidad y descrita hace apenas un siglo, se ha descubierto recientemente como el sitio anatómico donde inicia la inflamación provocada por algunas enfermedades pulmonares obstructivas: asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), *per se*. Se ha identificado disfunción de la vía aérea pequeña en el 91% de los pacientes asmáticos y en una gran proporción de quienes padecen EPOC. En los pacientes sin enfermedad, la vía aérea pequeña representa el 98.8% (4500 mL) del volumen pulmonar total, y solo aporta del 10 al 25% de la resistencia pulmonar total; sin embargo, en sujetos con obstrucción puede suponer el 90% de la resistencia total. A pesar de esto, sus características morfológicas y funcionales permiten que la disfunción pase inadvertida por métodos diagnósticos convencionales, por ejemplo la espirometría. Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue revisar el panorama general de los métodos disponibles para evaluar la vía aérea pequeña y los posibles tratamientos asociados con esta zona silente.

**Palabras clave:** Vía aérea pequeña; resistencia al flujo aéreo; asma; EPOC.

**ORCID**

Laura Gochicoa Rangel

**0000-0003-3009-5867**

Carlos Jiménez

**0000-0002-8545-2238**

Irma Lechuga Trejo

**0000-0002-1296-6115**

Rosaura Esperanza Benítez Pérez

**0000-0001-5504-6856**

Ileri Thirion-Romero

**0000-0002-9038-2588**

Federico Isaac Hernández Rocha

**0000-0002-3512-4199**

Omar Ceballos Zúñiga

**0000-0001-8236-6353**

Arturo Cortes Telles

**0000-0002-5322-5604**

Selene Guerrero Zuñiga

**0000-0003-1890-2849**

Roberto Díaz García

**0000-0002-1082-3145**

Aloisia Paloma Hernández Morales

**0000-0002-3974-4395**

Jacqueline Lorena Aguilar Zanela

**0000-0002-9964-7634**

Luis Torre Bouscoulet

**0000-0003-2183-7662****Abstract**

The small airway, present since the origins of humanity and described barely a century ago, has recently been discovered as the anatomical site where inflammation begins in some obstructive lung diseases, such as asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), *per se*. Small airway dysfunction was identified in up to 91% of asthmatic patients and in a large proportion of COPD patients. In subjects without pathology, small airway represent 98.8% (approximately 4500 ml) of the total lung volume, contributing only between 10-25% of the total lung resistance; however, in subjects with obstruction, it can represent up to 90% of the total resistance. Despite this, its morphological and functional characteristics allow its dysfunction to remain undetected by conventional diagnostic methods, such as spirometry. Hence the importance of this review, which offers an overview of the tools available to assess small airway dysfunction and the possible therapies that act in this silent zone.

**Key words:** Small airway; Airflow resistance; Asthma; COPD.

**INTRODUCCIÓN**

Desde 1915, Fritz Rohrer, un pionero de la mecánica pulmonar, postuló (a partir de sus estudios en cadáveres) que la vía aérea superior contribuye, en condiciones normales, con el 90% de la resistencia al flujo aéreo, mientras que el *sistema broncolobular* lo hace con el 10% restante;<sup>1</sup> sin embargo, no consideró el efecto del flujo turbulento de la resistencia al paso del aire. Durante muchos años estos hallazgos permanecieron en el olvido, hasta que Weibel, en 1970, publicó el modelo de división dicotómica bronquial. Más tarde, en la misma década, los fisiólogos: Pedley, Schroter y Sudlow consideraron el efecto de la turbulencia y la disposición anatómica de la vía aérea en la resistencia al flujo de aire.<sup>2</sup> De esta manera se documentó que la resistencia en la vía aérea está en función de la generación o división bronquial y que la **Vía Aérea Pequeña o Periférica (VAP)** aporta una fracción menor a la resistencia total. De manera casi paralela, en

1967, Macklem y Mead realizaron mediciones funcionales en animales y demostraron que la vía aérea menor de 2 mm de diámetro aportaba entre el 10-25% de la resistencia total al flujo aéreo, y posteriormente postularon que era el principal sitio de obstrucción en los pulmones afectados por enfisema. Estos hallazgos dieron paso a términos como “*enfermedad de la vía aérea pequeña*”, considerando que la afección posiblemente inicia en los bronquios “pequeños” y “*zona silente*”, aludiendo al hecho de que los incrementos de resistencia, aún moderados, son difíciles de detectar por métodos convencionales.<sup>2,3</sup>

Desde entonces se han descrito varios métodos para medir la resistencia de la VAP, con la finalidad de detectar oportunamente los cambios incipientes en esta región anatómica. Debido a la falta de un método de referencia para evaluar la vía aérea pequeña y las posibles implicaciones terapéuticas, es necesario efectuar una revisión actualizada del tema.



## Anatomía e histología de la vía aérea

A partir de la tráquea, el aire debe transitar por ~23 generaciones de ramificaciones de la vía aérea hasta alcanzar los alvéolos. Puesto que las primeras 16 generaciones no contienen alvéolos, son conocidas como *zona de conducción*, en donde no existe intercambio de gases entre el aire ambiental y la sangre. De la generación 17 a la 19, llamada *zona de transición*, los alvéolos aparecen en las paredes de los bronquiolos respiratorios. Por último, las generaciones 20 a 22 están llenas de alvéolos formando conductos alveolares, mientras que en la última generación se encuentran los sacos alveolares. Ambas estructuras conforman la *zona respiratoria* y es aquí donde ocurre el intercambio de gases, entre el aire alveolar y la sangre desoxigenada.<sup>4,5</sup>

En adultos se define la VAP como los bronquiolos menores de 2 mm de diámetro; sin embargo, esta definición no es universal. Como puede apreciarse en el **Cuadro 1**, el diámetro de 2.1 mm corresponde a la generación 3 de la vía aérea en un niño de 7 meses de edad; por tal motivo, es mejor considerar que la VAP es la vía de conducción que puede iniciar a partir de la generación 8 y que histológicamente es diferente a la vía aérea central o grande.<sup>6</sup>

Los bronquios tienen la misma histología que la tráquea. Sin embargo, en cuanto se convierten en estructuras intrapulmonares, los anillos de cartílago en C se reemplazan por placas cartilaginosas irregulares alrededor de la circunferencia de la pared de los bronquios. Conforme disminuyen su calibre, estas placas se tornan

más pequeñas y menos abundantes, y desaparecen en el sitio donde la vía aérea alcanza un diámetro de ~1 mm, convirtiéndose en *bronquiolos*.<sup>5,7</sup>

Dentro de las características histológicas de la VAP resalta poco o ningún cartílago que sostiene su estructura, por lo que es fácilmente colapsable durante la espiración forzada o la contracción del músculo liso.<sup>3,8,9</sup>

Así mismo, la VAP posee una proporción relativamente mayor de músculo liso y menos células calciformes secretoras de moco en la capa epitelial, comparada con la vía aérea central.<sup>9</sup>

En la mucosa de la VAP existen plicaturas que forman valles y crestas, cuya función es mantener el área de superficie luminal constante durante el ciclo respiratorio, y estas se ensanchan o estrechan conforme cambia el diámetro de la vía respiratoria.<sup>10</sup> **Figura 1**

El área de sección transversal de la vía aérea está constituida, en su mayor parte, por la VAP, lo que representa el 98.8% (aproximadamente 4500 ml) del volumen pulmonar total; y puesto que las resistencias en esa región se encuentran en paralelo, la VAP ofrece solo el 10 al 25% de la resistencia pulmonar total; sin embargo, en enfermedades donde se afecta principalmente esta zona, la resistencia ofrecida por la VAP puede alcanzar, incluso, el 90% de la resistencia total.<sup>6,8</sup>

Otro factor importante en la VAP es el flujo de aire laminar comparado con el de la vía aérea central, que corresponde a flujo de alta velocidad y turbulento. Es-

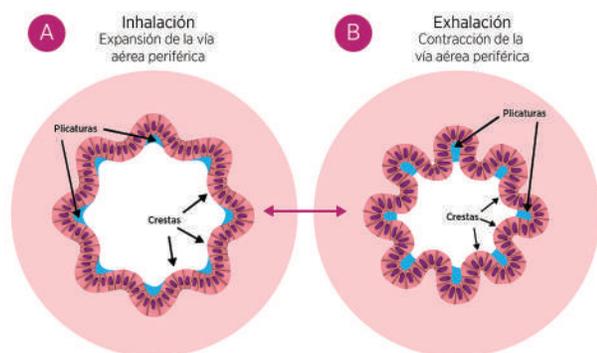
**Cuadro 1. Desarrollo traqueobronquial en la vía aérea según la edad**

|                      |                | Dimensiones de la vía aérea |     |        |     |         |     |      |
|----------------------|----------------|-----------------------------|-----|--------|-----|---------|-----|------|
|                      |                | D                           | L   | D      | L   | D       | L   |      |
| Vía aérea central    | Generación (G) | G3                          | 2.1 | 3      | 3.3 | 4.4     | 5.4 | 7.2  |
|                      |                | G4                          | 1.7 | 4.9    | 2.7 | 7.3     | 4.3 | 12   |
|                      |                | G5                          | 1.3 | 4.2    | 2.1 | 6.2     | 3.3 | 10.1 |
|                      |                | G6                          | 1.1 | 3.5    | 1.7 | 5.2     | 2.7 | 8.5  |
|                      |                | G9                          | 0.6 | 2.1    | 0.9 | 3.1     | 1.4 | 5.1  |
| Vía aérea periférica | Generación (G) | G10                         | 0.5 | 1.8    | 0.8 | 2.6     | 1.2 | 4.3  |
|                      |                | G11                         | 0.4 | 1.5    | 0.7 | 2.2     | 1.1 | 3.7  |
|                      |                | G12                         | 0.4 | 1.3    | 0.6 | 1.9     | 1   | 3.1  |
|                      |                | 7 meses                     |     | 4 años |     | 20 años |     |      |

Longitud (L,mm), Diámetro (D,mm).

Adaptado de Deng Q, Ou C, Chen J, Xiang Y. Particle deposition in tracheobronchial airways of an infant, child and adult. *Sci Total Environ.* 2018 Jan 15;612:339-346. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.08.240





**Figura 1.** Cambios estructurales de la vía aérea pequeña durante el ciclo respiratorio. **A)** Vía aérea pequeña expandida por el aumento de las fuerzas de tracción que acompañan a la inhalación durante el ciclo respiratorio. **B)** Contracción de la vía respiratoria que acompaña a la exhalación. Obtenido de Quinton PM.<sup>10</sup>

tas características permiten una ventilación homogénea de las unidades alveolares al tiempo que se mantiene una baja resistencia al flujo de aire y un trabajo respiratorio mínimo.<sup>6</sup>

Además, la VAP contiene gran cantidad de receptores para corticosteroides, adrenérgicos beta 2 y receptores muscarínicos M3.<sup>6,9,11-15</sup> La obstrucción de la vía aérea pequeña puede originarse por la reducción de la cantidad de bronquiolos, estrechamiento de su lumen u oclusión por tapones de moco,<sup>16</sup> lo que genera heterogeneidad en la ventilación y atrapamiento de aire.<sup>9</sup>

## Embriología y desarrollo del sistema respiratorio

El desarrollo intrauterino del sistema respiratorio consta de 5 estadios: embrionario, pseudoglandular, canalicular, sacular y alveolar. Las zonas de conducción suelen formarse durante los estadios embrionario y pseudoglandular. En el estadio canalicular (semana 16 de gestación) inicia la formación de la zona de transición y de intercambio gaseoso. Finalmente, alrededor de la semana 24 de edad gestacional (estadio sacular y alveolar) ocurre el crecimiento de los espacios aéreos y la septación alveolar, e inicia la producción de surfactante. El crecimiento alveolar y de la vía aérea confieren disminución de la resistencia al paso del aire.<sup>17</sup>

La **Figura 2** muestra los estadios del desarrollo pulmonar. Donde la VAP es considerada a partir de la ge-

neración 8, que histológicamente corresponde a los bronquiolos terminales, bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y los propios alvéolos.<sup>17</sup>

## Fisiología de la vía aérea pequeña

Los estudios iniciados por Rohrer y colaboradores, con las propuestas morfológicas de Weibel y los hallazgos de Macklem y Mead, permitieron demostrar que la mayor parte de las resistencias al flujo aéreo provienen de la vía aérea de conducción.<sup>4</sup>

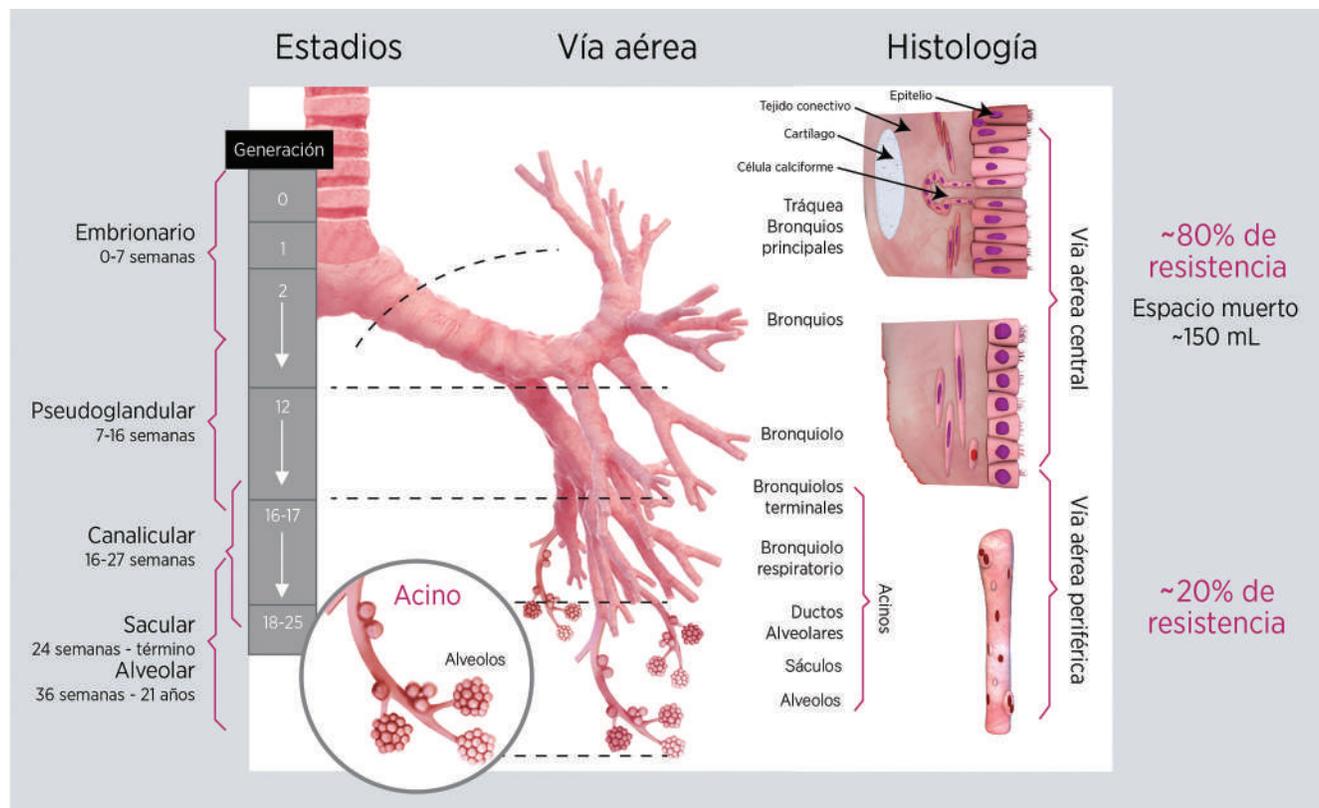
La VAP, debido a sus características intrínsecas, es la zona más vulnerable del sistema respiratorio. El incremento exponencial en la cantidad de bronquios y bronquiolos después de la generación 8 reduce la resistencia total al flujo, debido al incremento del área total de sección transversal. De esta forma, la disminución en la resistencia de la VAP se explica por su comportamiento, que es similar a una resistencia eléctrica en paralelo y no en serie (**Figura 3**). La permeabilidad de la VAP depende de las fuerzas retráctiles elásticas intratorácicas, del surfactante y del volumen pulmonar.<sup>10</sup>

Las características morfológicas y funcionales de la VAP generan que la disfunción pase inadvertida antes de que pueda identificarse por métodos convencionales, como la espirometría. A continuación se citan las alteraciones más prevalentes que afectan la VAP y los métodos diagnósticos más utilizados para su evaluación.

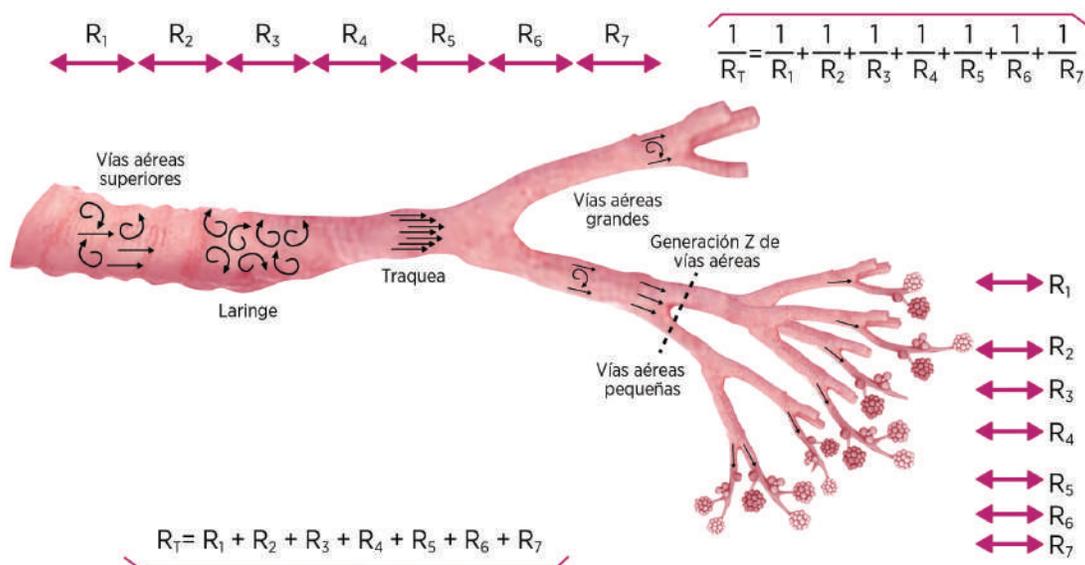
## Enfermedades de la vía aérea pequeña

### Asma

El asma es un síndrome caracterizado por obstrucción bronquial reversible de origen inflamatorio, relacionado con hiperreactividad bronquial por diversos estímulos. Puede provocar tos, opresión torácica, sibilancias y disnea.<sup>18</sup> Históricamente se ha definido como una alteración propia de la vía aérea central; sin embargo, diversas autopsias de individuos con asma fatal señalan que también está implicada la VAP.<sup>4,19-20</sup> Hamid y sus colaboradores identificaron un proceso inflamatorio en la vía aérea pequeña caracterizado por elevada producción de linfocitos T, eosinófilos activados y proteína básica mayor (MBP, por sus siglas en inglés), similar a los hallazgos en la vía aérea central.<sup>20</sup> Además, Synek y su grupo compararon, mediante inmunohisto-



**Figura 2.** Generaciones del sistema respiratorio y estadios del desarrollo pulmonar. A la izquierda se muestran los estadios del desarrollo intrauterino, que se correlacionan con las generaciones de la vía respiratoria, los diferentes patrones histológicos y la resistencia aproximada que aporta la vía aérea central vs vía aérea periférica pequeña. Adaptado de Schittny JC.<sup>17</sup>



**Figura 3.** Resistencia en la vía aérea. La resistencia al flujo aéreo en la vía aérea central tiene distribución en serie (la resistencia se suma), mientras que la resistencia en la vía aérea pequeña tiene un comportamiento en paralelo, debido al incremento progresivo del área de sección transversa (figura adaptada de los autores).

química cuantitativa y morfometría, las características celulares del asma fatal y no fatal, y encontraron que la inflamación crónica que distingue al asma puede afectar toda la vía aérea.<sup>21</sup>

Los factores que contribuyen con la disminución del diámetro de la vía aérea en sujetos con asma incluyen: excesiva cantidad de moco, células inflamatorias (eosinófilos, mastocitos o linfocitos) que obstruyen la luz bronquial, aumento del grosor de la capa submucosa secundario al proceso inflamatorio, fibrosis, aumento de la masa de músculo liso y pérdida de las uniones alveolares. Además, se ha demostrado que las anomalías de la matriz extracelular (principalmente la disminución en la expresión de decorina en la pared de la vía aérea) contribuyen con la fibrosis, posiblemente a través de la regulación positiva del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).<sup>22</sup>

Hamid Q y colaboradores examinaron la distribución de las células inflamatorias en todo el árbol bronquial de pacientes asmáticos y no asmáticos, y documentaron mayor concentración de linfocitos T CD3+, MBP y eosinófilos distribuidos de manera uniforme en la vía aérea pequeña y la vía aérea central. Además, en esta misma cohorte se observó un incremento de células con ARNm IL-5 e IL-4 positivos en la VAP.<sup>19,23</sup> Existe evidencia que demuestra cambios en la matriz extracelular en todo el tejido pulmonar de pacientes con asma fatal. Estos cambios se observan principalmente en la región de la pared de la VAP e incluyen: depósito de fibronectina, colágeno tipo I y tipo III y aumento en la expresión de diversas metaloproteinasas (MMP, por sus siglas en inglés), sobre todo MMP-1, MMP-2 y MMP-9, lo que genera remodelación de la VAP.<sup>19,24</sup>

Postma y sus coautores informaron que la prevalencia de enfermedad de la VAP en pacientes con asma, independientemente de la gravedad, es del 91%.<sup>25</sup>

In 't Veen y colaboradores informaron que los pacientes con asma y exacerbaciones frecuentes tienen volúmenes pulmonares más altos y cierre más temprano de la vía aérea comparados con controles asmáticos estables. Por lo tanto, el incremento del volumen y desplazamiento de la capacidad de cierre en la vía aérea es un factor de riesgo para sufrir exacerbaciones graves.<sup>26</sup>

Macklem y su grupo,<sup>27</sup> y posteriormente Bates y colaboradores,<sup>28</sup> demostraron que aunque la VAP contribuye poco a la resistencia del flujo de aire en los pulmones sanos, es el principal responsable en la limitación del flujo de aire en pacientes con asma y EPOC. El óxido nítrico (NO) se ha propuesto como un marcador implicado en la VAP de pacientes con asma, incluso se ha demostrado que la fracción exhalada de NO (FeNO) se asocia positivamente con la pendiente de la fase III (dN2) de la curva del lavado de nitrógeno, lo que indica relación entre el FeNO y la función de la VAP, es decir, a mayor FeNO mayor inflamación de la VAP y mayor heterogeneidad en el vaciamiento pulmonar.<sup>29</sup>

Algunos pacientes con asma no controlados pueden tener resultados de espirometría normales, con anomalías de la VAP detectada por otros métodos.<sup>30</sup> El fenotipo de asma de VAP puede sospecharse si el sujeto tiene FEV<sub>1</sub> normal o mayor del 80% del predicho y con evidencia de flujo espiratorio forzado 25-75% (FEF<sub>25-75</sub>, por sus siglas en inglés), de menos del 60% del predicho. Hay que recordar que el FEF<sub>25-75</sub> es un valor poco reproducible si se compara con el FEV<sub>1</sub>, debido a que es una medida dependiente de la capacidad vital.<sup>30-31</sup>

Desde el punto de vista funcional, la propuesta para evaluar la VAP en pacientes con asma consiste en una combinación de estudios, los más importantes son la espirometría y oscilometría, que han demostrado gran capacidad para diferenciar entre individuos con asma leve y moderada-grave.<sup>25</sup>

### **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**

La EPOC es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, caracterizada por síntomas respiratorios y limitación persistente al flujo aéreo, provocada por anomalías de la vía aérea o del parénquima pulmonar, principalmente por exposición a partículas o gases nocivos (GOLD 2022).<sup>32</sup> Esta exposición afecta la VAP, con engrosamiento de las paredes, infiltración de células inmunológicas, fibrosis, hiperplasia de la mucosa y exudados luminales.<sup>33-35</sup> Este proceso inflamatorio, amplificado y continuo, provoca enfisema, lo que a su vez reduce las zonas ventiladas y la perfusión en las unidades

alveolares. El enfisema favorece el atrapamiento aéreo e hiperinflación, que son causa de disnea en pacientes con EPOC.<sup>32,34</sup> Comparados con personas sanas, los pacientes con EPOC tienen menor cantidad de bronquiolos terminales (diámetro <0.55 mm) y aun en pacientes fumadores sin EPOC se han documentado cambios en la VAP, sobre todo reducción del diámetro de los bronquiolos.<sup>33-37</sup> En pacientes con EPOC, el mayor daño morfológico y funcional analizado hasta el momento, a través de tomografía endobronquial óptica, ha sido a partir de la octava a novena generación bronquial.<sup>38</sup>

De acuerdo con los estudios fisiopatológicos, una de las hipótesis que explica la transición entre la enfermedad de la VAP y la EPOC se distingue por la limitación al flujo aéreo espiratorio y el volumen de cierre; factores que evidencian la heterogeneidad de la ventilación y que se han evaluado a través de diferentes técnicas, por ejemplo: medición de la pendiente de fase III en el lavado de nitrógeno de respiración única, relacionada con los diferentes estadios de GOLD y de FEV<sub>1</sub>.<sup>39</sup> De igual forma, el lavado de nitrógeno de múltiples respiraciones y el índice de aclaramiento pulmonar (LCI, por sus siglas en inglés *Lung Clearance Index*) son útiles para cuantificar la heterogeneidad de la ventilación en fumadores sin y con EPOC en estadios leves.<sup>34</sup>

En 2017, Crisafulli y colaboradores informaron que en pacientes con EPOC existe disfunción progresiva de la VAP entre los estadios de clasificación GOLD. Además, demostraron asociación positiva entre las anomalías encontradas en la oscilometría de impulso y la extensión tomográfica de la enfermedad.<sup>40</sup>

## Pruebas de función pulmonar en la evaluación de la VAP

A través de los años se han sugerido y adoptado diversos procedimientos para el estudio de la VAP, incluidas técnicas complejas e invasivas, que proporcionan información funcional respecto al grado y extensión de la heterogeneidad de la ventilación, el atrapamiento aéreo, el proceso inflamatorio y de remodelación.<sup>41</sup>

### Espirometría

Es el estudio de referencia para la evaluación funcional de la mecánica pulmonar en individuos con enfermedades respiratorias. Las principales variables a medir

son la capacidad vital forzada (FVC), que es el máximo volumen de aire, medido en litros, que puede exhalarse por la boca con el máximo esfuerzo después de una inspiración completa; y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la exhalación (FEV<sub>1</sub>), que indica la cantidad de aire espirado forzadamente durante el primer segundo de la maniobra de FVC.<sup>42-44</sup>

La relación o cociente FEV<sub>1</sub>/FVC es la cantidad de aire (expresado en porcentaje) que un individuo puede exhalar en el primer segundo de una maniobra de capacidad vital forzada. Este cociente define obstrucción bronquial al flujo de aire, y cuando se encuentra disminuido significa que el paciente no puede espirar la cantidad de aire esperado durante el primer segundo de su exhalación. Por tanto, la relación FEV<sub>1</sub>/FVC por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) implica estrechamiento de las vías aéreas durante la exhalación. El inconveniente más importante es que este parámetro refleja, principalmente, lo que ocurre en la vía aérea central.<sup>45</sup> Existe evidencia que el diagnóstico de obstrucción exclusivo por FEV<sub>1</sub>/FVC puede subestimar la enfermedad en pacientes sintomáticos y con factores de riesgo significativos. Por este motivo se han estudiado variables espirométricas adicionales, con la finalidad de evaluar la VAP. Tal es el caso de los mesoflujos (FEF<sub>25-75</sub>); sin embargo, estos dependen de la capacidad vital forzada, lo que les confiere gran variabilidad y poca sensibilidad,<sup>8,46</sup> por lo que su utilidad aún se discute y no se recomienda como estudio de rutina en la toma de decisiones clínicas.<sup>47-48</sup> El algoritmo diagnóstico basado en la relación FEV<sub>1</sub>/SVC (SVC, capacidad vital lenta, *Slow-Vital Capacity*), en lugar del cociente tradicional FEV<sub>1</sub>/FVC, es otro protocolo en estudio. Los sujetos sin obstrucción muestran mínimas diferencias en la capacidad vital obtenida de manera lenta (SVC) respecto a la forzada (FVC); sin embargo, en sujetos con obstrucción el colapso de la vía aérea pequeña y el atrapamiento aéreo en la maniobra forzada condicionan que la FVC sea menor que la SVC. Un análisis retrospectivo de 2710 espirometrías, realizado entre 2011 y 2015 en un centro médico de Texas, reportó un incremento en la prevalencia de obstrucción del 26.1 al 45% al implementar la relación FEV<sub>1</sub>/SVC; 54% de los sujetos identificados con obstrucción mediante este cociente tenían antecedente de tabaquismo y 67.4% había recibido algún fármaco broncodilatador.<sup>44,49-50</sup> No obstante, falta evidencia para aclarar la utilidad clínica de este parámetro funcional.

## Pletismografía

Fue una de las primeras pruebas para evaluar la función de la VAP. El aumento en el volumen residual (RV) o en el índice de volumen residual-capacidad pulmonar total (RV/TLC, por sus siglas en inglés) por encima del percentil 95 indica hiperinflación o atrapamiento aéreo debido a la obstrucción de la vía aérea. Una de las manifestaciones más tempranas de disfunción de la vía aérea pequeña es el incremento del volumen residual o RV/TLC por el cierre prematuro la vía aérea. Conforme la obstrucción progresa la hiperinflación y el atrapamiento se reflejan con incrementos en la capacidad funcional residual (FRC) y FRC/TLC o TLC. El incremento en FRC/TLC sugiere una capacidad inspiratoria (IC) disminuida, que es una característica de EPOC y se asocia con intolerancia al ejercicio y disnea. Es importante señalar que la relación RV/TLC también puede incrementarse cuando existe debilidad muscular o esfuerzo subóptimo, incluso en algunos procesos restrictivos, cuando la capacidad pulmonar total se reduce de manera desproporcionada con respecto al volumen residual.<sup>51</sup>

El cociente IC/TLC es otro parámetro pletismográfico que representa un factor independiente de mortalidad en pacientes con EPOC; por tanto, cuando el índice IC/TLC es igual o menor de 25% se asocia con mayor mortalidad.<sup>52</sup>

La resistencia de la vía aérea (Raw), así como los parámetros ajustados al volumen, es decir, la resistencia específica (sRaw) o la conductancia específica de la vía aérea (sGaw), no son mediciones de rutina para identificar obstrucción al flujo aéreo, de hecho son más sensibles para detectar obstrucción de la vía aérea central (intra o extratorácica) que de la vía aérea periférica.<sup>51</sup>

## Oscilometría

La oscilometría es una prueba que evalúa la impedancia respiratoria e incluye la resistencia (Rrs) y la reactancia (Xrs) a diferentes frecuencias de oscilación. Es un estudio fácil de realizar y solo requiere la respiración a volumen corriente en estado de reposo.<sup>53</sup> Esta prueba es muy sensible para detectar aumento de la resistencia de la vía aérea, por tanto, anomalías de la vía aérea pequeña, incluso antes de que la espirometría detecte obstrucción.<sup>40</sup>

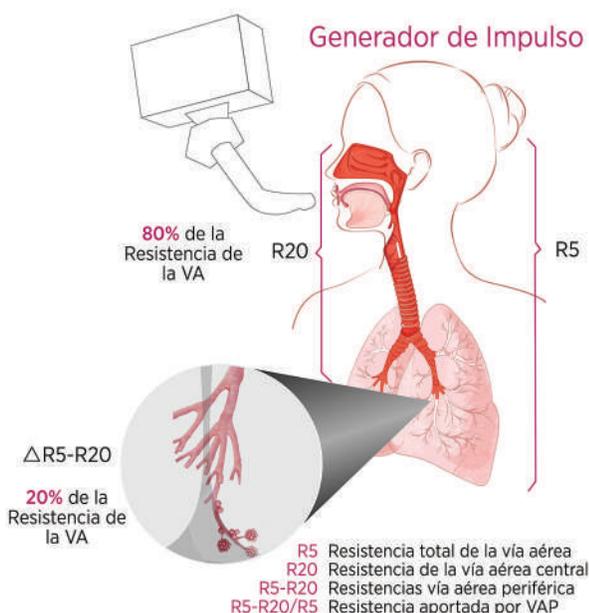
Se han propuesto diferentes parámetros oscilométricos para evaluar la VAP: (**Figura 4**)

1. Rrs5-Rrs20: si la Rrs 5Hz representa el total de la resistencia respiratoria y la Rrs20Hz la de vía aérea central, se infiere que Rrs5-Rrs20 representa el gradiente de resistencia en la vía aérea pequeña. Se ha propuesto que un Rrs5-Rrs20 > 0.07 kPa/L/s podría significar enfermedad de la vía aérea pequeña,<sup>40</sup> esto no necesariamente se aplica para todas las edades, por lo que es anormal cuando rebasa el límite superior de la normalidad (LSN).
2. X5: Disminución de la reactancia a 5 Hz. Representa la capacitancia y elastancia, principalmente del parénquima pulmonar, incluida la vía aérea pequeña, por lo que valores más bajos (o más negativos) reflejan poca distensibilidad.
3. AX (área de reactancia): es el área bajo la curva, cuyos puntos son el Xrs5 y la frecuencia de resonancia (Fres), que indirectamente representa la distensibilidad respiratoria y la permeabilidad de la vía aérea pequeña, y se correlaciona con Rrs5-Rrs20. Un aumento en el área de reactancia en conjunto con las alteraciones descritas en los puntos previos nos habla de disfunción de vía aérea pequeña.<sup>54-56</sup>
4. La diferencia de X5 entre inspiración y espiración es otro parámetro sugerido, cuyo valor de corte propuesto, en adultos, para definir anomalía de la VAP es un valor > 0.28 kPa/L/s y se relaciona con disminución en el porcentaje del predicho del FEV<sub>1</sub>, hiperinflación, atrapamiento aéreo, aumento de los síntomas y reducción de la tolerancia al ejercicio.<sup>34</sup>

El incremento en Rrs5-Rrs20 en pacientes con EPOC en diferentes estadios se ha correlacionado positivamente con un puntaje mayor de 10 en la escala del Test de Evaluación de la EPOC (CAT, por sus siglas en inglés) y mayor volumen residual.<sup>40</sup> Otro estudio informó que la diferencia entre Rrs5-Rrs20 se encontró incrementada en pacientes con EPOC comparada con sujetos sanos.<sup>55</sup> **Figura 4**

## Oscilometría

### Resistencia respiratoria (R)



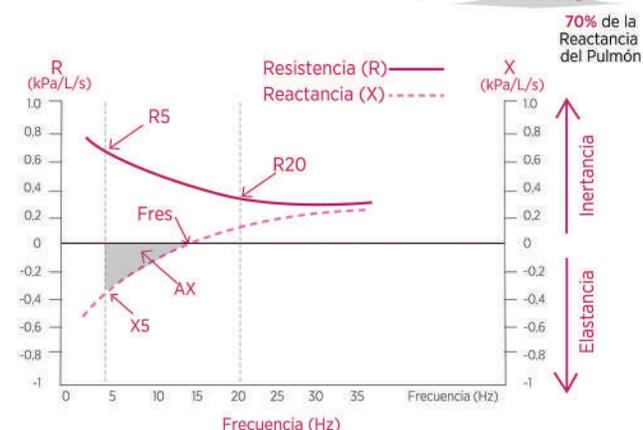
### Reactancia respiratoria (Xrs)

#### Distensibilidad de la vía aérea

- X5 Capacitancia periférica: elasticidad, incluye VAP.
- AX Área de reactancia: distensibilidad de la periferia pulmonar (parénquima y VAP). Propiedades elásticas dominan sobre inercia.

Fres Frecuencia de resonancia.

Periferia pulmonar X5



**Figura 4.** Oscilometría. Mediante una bocina o pistón se generan ondas de presión a diferentes frecuencias que se superponen al flujo respiratorio del individuo y viajan a través del sistema respiratorio. Las bajas frecuencias (4, 5, 6 Hz) representan la resistencia y reactancia de todo el sistema respiratorio, mientras que las altas frecuencias (19, 20 Hz) la vía aérea central. En la figura (abajo a la derecha) se muestra un esquema de resultados durante una medición de oscilometría, donde se observa la resistencia medida a diferentes frecuencias (R5, R20), así como la reactancia (X5). Se señala la frecuencia de resonancia (Fres), es decir, la frecuencia en la que dos componentes de la reactancia (elastancia e inercia) se equilibran. El área de reactancia (AX) representa la sumatoria de la reactancia (elastancia). Adaptado de Oppenheimer BW, et al.<sup>53</sup>

### Lavado de nitrógeno

En los pulmones, los gases se transportan por convección (también llamado “transporte de masa”) en la vía respiratoria grande, o por difusión en la vía respiratoria acinar (vía aérea pequeña); el borde anatómico entre ambos mecanismos corresponde al extremo de los bronquiolos respiratorios terminales.<sup>57</sup>

La prueba de lavado con nitrógeno en respiración única permite distinguir entre la heterogeneidad de la ventilación, que se origina en la vía aérea periférica y en la vía aérea conductora proximal. La distribución de gas en los pulmones se analiza al medir el cambio en la concentración de nitrógeno durante la fase de espiración de una maniobra de capacidad vital, seguido de una

solamente respiración con oxígeno al 100%. Las mediciones que pueden realizarse incluyen: capacidad de cierre (CC), volumen de cierre (CV, por sus siglas en inglés), pendiente de la fase III y volúmenes pulmonares. Se ha demostrado que el aumento del volumen o de la capacidad de cierre indican el atrapamiento de aire debido al estrechamiento o cierre de la vía aérea pequeña.<sup>58</sup>

Existe otra técnica que evalúa el lavado de nitrógeno en la vía aérea a volumen corriente, en la que se inhala oxígeno al 100% en múltiples respiraciones normales hasta eliminar la mayor parte del nitrógeno que habitualmente existe en la vía aérea (concentración 1/40). La tasa y la extensión de la exhalación de nitrógeno del árbol traqueobronquial permite la evaluación de la heterogeneidad de la ventilación, distinguiendo entre la

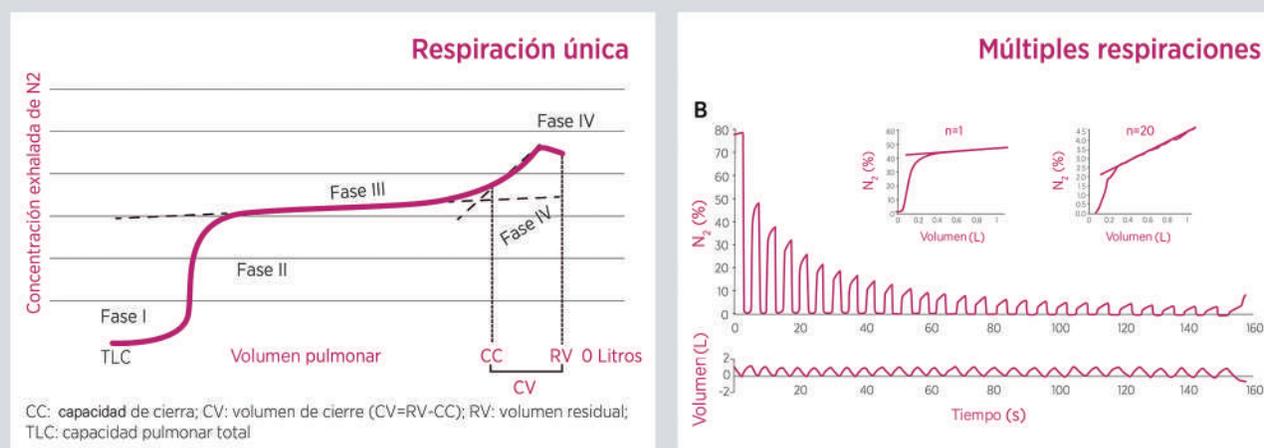
contribución de los compartimentos de la vía aérea conductora proximal y la de las regiones acinares distales.<sup>59</sup>

En la prueba de lavado de nitrógeno múltiple se derivan dos parámetros: 1) *índice de aclaramiento pulmonar (LCI)* que es el volumen de gas espirado (CEV) requerido para lavar un gas inerte (cantidad de respiraciones empleadas por espacio muerto), dividido por la capacidad residual funcional (FCR) (**Figura 5**). Se ha sugerido que el incremento del índice de aclaramiento pulmonar se correlaciona con los hallazgos tomográficos (TAC-AR) de afección en vía aérea pequeña.<sup>60</sup> **Figura 6** De manera análoga, se ha utilizado como indicador de la heterogeneidad ventilatoria y predictor de la hiperreactividad bronquial.<sup>47</sup>

## Óxido nítrico exhalado

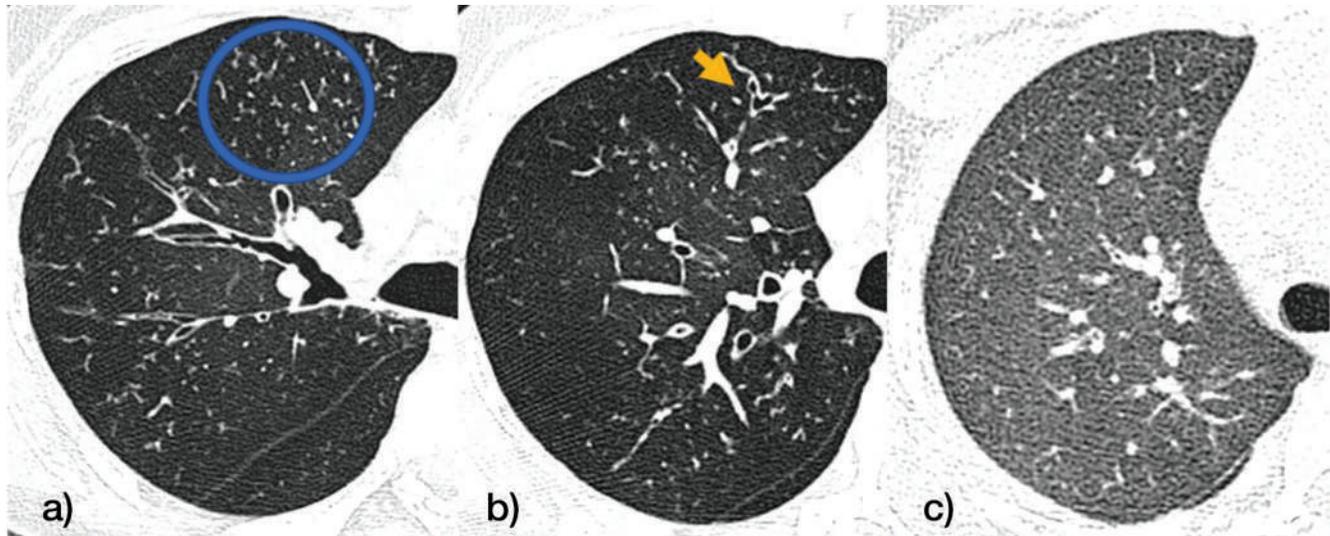
La determinación de óxido nítrico exhalado (FeNO) es un método para medir la inflamación eosinofílica de la vía respiratoria, mediante la espiración prolongada con un flujo constante (habitualmente 50 mL/seg). No obstante, es incapaz de diferenciar el óxido nítrico proximal del distal, por lo que se ha propuesto que la técnica de medición de FeNO, a diferentes flujos espiratorios (100 mL/s y 200 mL/s), estima la concentración de NO alveolar ( $C_{alv}$ ).<sup>47</sup> Este último se considera un marcador de inflamación en la vía aérea pequeña. Se ha demostrado que el FeNO y 8-isoprostano en el aire exhalado se asocian con la función de la vía aérea pequeña en pacientes con asma leve.<sup>29</sup>

## Lavado de nitrógeno



- **Asmáticos:**  $FEV_1$  normal, con aumento del CV y de la pendiente de la fase III
- **Sensible:** la frecuencia de exacerbaciones se asocia con la PIII y el CV aumentado
- Se asocian con la **gravedad del asma** y como factor de riesgo para exacerbación
- Asociación entre el **grado de inflamación** medida con la FeNO y la PIII y CC/TLC

**Figura 5.** Lavado de nitrógeno. Prueba de lavado de nitrógeno de respiración única (**Panel A**) y múltiples respiraciones (**Panel B**). En el lavado de nitrógeno de única respiración se observan las cuatro fases, que ocurren durante la exhalación y el registro de la concentración de nitrógeno. En el estudio de múltiples respiraciones se observa como disminuye la concentración de nitrógeno conforme el individuo va “lavando” el nitrógeno al estar inhalando oxígeno al 100%.<sup>6</sup>



**Figura 6.** Tomografía de alta resolución. **A)** Patrón nodular centrilobulillar, en el margen anterior patrón de "árbol en gemación" (círculo azul). **B)** La flecha amarilla señala bronquioloectasias en la periferia pulmonar. **C)** Incremento en la densidad con patrón en vidrio despulido.

### Otras técnicas para evaluación de la vía aérea pequeña

La tomografía computada de alta resolución (TAC-AR) es un método no invasivo que proporciona detalles anatómicos de la vía aérea; sin embargo, solo puede estimar el grosor de la pared de los bronquios, con 1 a 2 mm de diámetro.<sup>61</sup> Aunque este método permite solo la evaluación directa de las anomalías de la vía aérea pequeña, se ha cuantificado el atrapamiento de aire y la heterogeneidad de la ventilación para apoyar de forma indirecta los parámetros funcionales.<sup>62</sup>

La tomografía de tórax en fase espiratoria e inspiratoria es un marcador de atrapamiento aéreo en pacientes con enfermedad de la vía aérea pequeña, y la cantidad de voxeles para definirlo es de -950 y -856 HU.<sup>34</sup>

Otros hallazgos que indican enfermedad de la vía aérea pequeña son: bronquioloectasias, engrosamiento de la pared bronquiolar, obstrucción bronquiolar, nódulos centrilobulillares y patrón en mosaico. **Figura 6**

Las medidas de la vía aérea pequeña mediante tomografía se definen por los siguientes índices:<sup>62</sup>

1. Espiración ( $E_{-856}$ ) o "porcentaje de atrapamiento aéreo": cantidad porcentual de voxeles en el pa-

rénquima pulmonar con atenuación inferior -856 UH en la fase espiratoria, denominado *porcentaje de atrapamiento aéreo*.

2. Relación de Espiración a Inspiración de la Atenuación Pulmonar Media (E/I APM): es la relación de la atenuación pulmonar media del histograma de densidad en los rastreos inspiratorios y espiratorios.
3. Volumen pulmonar relativo: se calcula con la fórmula de volumen pulmonar con atenuación entre -856 y -950 UH/volumen pulmonar sin enfisema. Mientras que el volumen pulmonar sin enfisema muestra atenuación superior a -950 UH. Tomando en cuenta ambos conceptos, la variable cambio de volumen relativo (CVR -856-950) se refiere al delta entre los valores obtenidos en la fase inspiratoria y espiratoria de esta fórmula.

Otras técnicas que se encuentran en investigación son la resonancia magnética de pulmón después de la inhalación de helio hiperpolarizado y xenón;<sup>63</sup> la tomografía computada de emisión monofotónica (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET).<sup>64</sup> También existen pruebas moleculares y celulares para evaluar la VAP. La determinación de N-carboximetil lisina (CML) se han correlacionado inversamente con  $FEF_{25-75}$  y con las concentraciones alveolares de óxido nítrico.<sup>65</sup>

La proteína surfactante D (SP-D) en saliva se relaciona con R5-R20 en la oscilometría.<sup>66</sup>

## Tratamiento

El tratamiento de elección de pacientes con enfermedades respiratorias que cursan con daño de la VAP consiste en fármacos inhalados. Esta vía no es invasiva ni dolorosa y tiene buen perfil de bioseguridad; sin embargo, para que el tratamiento sea efectivo, el medicamento debe depositarse adecuadamente en los pulmones, lo que es determinante en los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.<sup>67-68</sup> Los mecanismos de depósito pulmonar son: impactación, sedimentación y difusión de los fármacos; sin embargo, existen factores que no permiten su adecuado depósito. **Cuadro 2**

Los dispositivos para inhalación utilizados en la práctica clínica actual incluyen: inhaladores de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés), inhaladores de dosis medida (pMDI, por sus siglas en inglés) con o sin cámaras espaciadoras, y nebulizadores. Sin embargo, debido a los factores que afectan el depósito pulmonar, se ha observado que solo 10 al 50% de la dosis del fármaco llega a los pulmones, y la mayor parte de las dosis permanece en la orofaringe, lo que puede generar efectos adversos locales y sistémicos.<sup>69</sup>

Para aumentar el depósito pulmonar existen diferentes acciones: mejorar la maniobra de inhalación del fármaco, es decir, explicar que debe realizarse una exhalación

inicialmente, después hacer una inhalación con el flujo inspiratorio sugerido por el fabricante del fármaco y, finalmente, efectuar una apnea de aproximadamente 10 segundos. También se han diseñado dispositivos con diferentes tipos de dispensadores y resistencias. Otro factor en el que se ha trabajado es el tipo de formulación en solución del dispositivo, que permite producir aerosoles extrafinos con una distribución homogénea en todo el árbol bronquial y de esta forma lograr un buen suministro, sin necesidad de agitar.<sup>70</sup>

Dentro de los factores más importantes que pueden mejorar la eficiencia de la administración del medicamento inhalado se encuentra el tamaño de partícula y su dinámica como aerosol. Es bien conocido que las partículas de 5-10  $\mu\text{m}$  se depositan, preferentemente, en la orofaringe por impactación; las que se encuentran entre 2 y 5  $\mu\text{m}$  se dirigen a los pulmones por sedimentación (*partículas finas o convencionales*); y las menores de 2  $\mu\text{m}$  alcanzan la vía aérea pequeña, que son *partículas extrafinas o ultrafinas*.<sup>71-72</sup>

En este sentido, las partículas extrafinas han demostrado contundentemente alcanzar la vía aérea pequeña comparadas con partículas de mayor tamaño.<sup>67</sup>

En el mercado existen fármacos con estas características (partículas extrafinas), ya sea en monoterapia, terapia dual o triple, e incluyen: broncodilatadores  $\beta$ -2 agonistas, anticolinérgicos y corticosteroides inhalados. Estas formulaciones permiten que las partículas del fármaco lleguen a la vía aérea central y periférica, optimizando el tratamiento del proceso inflamatorio, con aumento del depósito pulmonar periférico (33% en promedio para pMDI, 41-45% con pMDI con aerocámara y 55% en promedio para DPI), independientemente de la enfermedad subyacente del paciente, con una cantidad insignificante de partículas exhaladas.<sup>68,71,73-77</sup>

La administración de estas formulaciones en pacientes con asma, aumentan la probabilidad de lograr el control con menores exacerbaciones versus fármacos que contienen moléculas convencionales (odds ratio 1.34; IC95%, 1.22-1.46). Al menos así lo demostró una revisión sistemática y metanálisis de estudios observacionales de la vía real que incluyó 33,453 sujetos de 5 a 80 años.<sup>77</sup>

**Cuadro 2. Factores implicados en el depósito pulmonar de medicamentos inhalados**

| Características del aerosol  | Factores del paciente              |
|------------------------------|------------------------------------|
| <b>Partícula del fármaco</b> | <b>Técnica de inhalación</b>       |
| Tamaño                       | Flujo inspiratorio                 |
| Densidad                     | Volumen inhalado                   |
| Carga                        | Pausa para contener la respiración |
| <b>Formulación</b>           | <b>Vía aérea</b>                   |
| Lipofilicidad                | Enfermedad                         |
| Higroscopicidad              | Gravedad                           |
| Solución vs suspensión       |                                    |
| <b>Nube del aerosol</b>      | <b>Dispositivo</b>                 |
| Velocidad                    | Aceptación                         |
| Duración                     | Uso correcto                       |
|                              | Adherencia                         |

A su vez, el riesgo de eventos adversos parece ser menor con corticosteroides inhalados de partículas extrafinas, sobre todo la neumonía, complicación ampliamente temida con este grupo de medicamentos. En 2017, Sonnappa y colaboradores reportaron 23,013 pacientes que recibían corticosteroides inhalados extrafinos vs convencionales, con una razón de momios para neumonía de [aOR] 0.60; IC95%: 0.37; 0,97].<sup>78</sup>

El efecto real de estas formulaciones en la calidad de vida de pacientes con disfunción de la vía aérea pequeña se determinará más adelante, cuando se disponga de mayor cantidad de datos y generalizar su prescripción.

## CONCLUSIÓN

Las pruebas clásicas de función pulmonar fallan en la identificación oportuna de pacientes con anomalías en la vía aérea pequeña. Existe desarrollo biotecnológico de elevada sensibilidad y en los últimos años ha mejorado la evaluación funcional de la vía aérea pequeña. Entre estos métodos destaca la oscilometría, FeNO compartimental e índice de aclaramiento pulmonar. Los estudios de imagen han demostrado avances prácticos y relativamente accesibles, y pueden ser complementarios a la evaluación funcional de la vía aérea pequeña. Desde el punto de vista terapéutico, la disponibilidad de dispositivos para inhalación de partículas extrafinas abre nuevos campos de investigación clínica y sus indicaciones actuales para el asma y EPOC ofrecen resultados prometedores.

## Agradecimientos

Agradecemos la participación en el desarrollo de este artículo a la Dra. E. Itandehui Mejía Emicente.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses al publicar el presente artículo. Todos los autores tienen colaboración similar en la autoría de esta investigación.

## Financiamiento

El presente artículo contó con el financiamiento de Chiesi México.

## REFERENCIAS

1. West JB. Fritz Rohrer (1888–1926), a pioneer in pulmonary mechanics whose work was inexplicably ignored for about 30 years. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2019; 317 (6): L785-L790. doi: 10.1152/ajplung.00250.2019.
2. Mitzner W. Mechanics of the lung in the 20th century. *Compr Physiol* 2011; 1 (4): 2009-27. doi: 10.1002/cphy.c100067.
3. Hopp RJ, Wilson MC, Pasha MA. Small Airway Disease in Pediatric Asthma: the Who, What, When, Where, Why, and How to Remediate. A Review and Commentary. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022; 62 (1): 145-159. doi: 10.1007/s12016-020-08818-1.
4. Carr TF, Altisheh R, Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ J.* 2017; 10 (1): 20. doi: 10.1186/s40413-017-0153-4.
5. Levitzky MG. *Pulmonary Physiology*, 9e, New York: McGraw-Hill, 2013.
6. Deng Q, Ou C, Chen J, Xiang Y. Particle deposition in tracheobronchial airways of an infant, child and adult. *Sci Total Environ.* 2018 Jan 15;612:339-346. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.08.240
7. Ross MH, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*, 7e, New York: Wolters Kluwer Health, 2016.
8. Bonini M, Usmani OS. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2015; 9 (6): 281-93.
9. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. Long-acting muscarinic antagonists and small airways in asthma: Which link? *Allergy* 2021; 76 (7):1990-2001. doi: 10.1111/all.14766.
10. Quinton PM. Both Ways at Once: Keeping Small Airways Clean. *Physiology (Bethesda).* 2017; 32 (5): 380-390. doi: 10.1152/physiol.00013.2017.
11. Jain M, Sznajder JI. Bench-to-bedside review: distal airways in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2007; 11 (1): 206. doi: 10.1186/cc5159.
12. Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, Chung KF, et al. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (3 Pt 1): 771-82. doi: 10.1164/ajrccm.154.3.8810618.
13. Barnes P, Basbaum C, Nadel J, et al. Localization of  $\beta$ -adrenoreceptors in mammalian lung by light microscopic autoradiography. *Nature* 1982; 299 (5882): 444-7. doi: 10.1038/299444a0.
14. Stewart JI, Criner GJ. The small airways in chronic obstructive pulmonary disease: pathology and effects on disease progression and survival. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19 (2): 109-15. doi: 10.1097/MCP.0b013e328335ceefc.

15. Ikeda T, Anisuzzaman AS, Yoshiki H, Sasaki M, et al. Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and  $\beta$ -adrenoceptors in human airways. *Br J Pharmacol* 2012; 166 (6): 1804-14. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01881.x.
16. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364 (9435): 709-21. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16900-6.
17. Schittny JC. Development of the lung. *Cell Tissue Res* 2017; 367 (3): 427-444. doi: 10.1007/s00441-016-2545-0.
18. Global Initiative for Asthma., Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
19. Hamid Q. Pathogenesis of small airways in asthma. *Respiration* 2012; 84 (1):4-11. doi: 10.1159/000339550.
20. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 (1): 44-51. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70193-3.
21. Synek M, Beasley R, Frew AJ, Goulding J, et al. Cellular infiltration of the airways in asthma of varying severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (1): 224-30. doi: 10.1164/ajrccm.154.1.8680684.
22. de Medeiros Matsushita M, Ferraz da Silva LF, dos Santos MA, Fernezlian S, et al. Airway proteoglycans are differentially altered in fatal asthma. *J Pathol.* 2005 Sep;207(1):102-10. doi: 10.1002/path.1818.
23. Hamid QA. Peripheral inflammation is more important than central inflammation. *Respir Med* 1997; 91 (Suppl A): 11-2. doi: 10.1016/s0954-6111(97)90098-6.
24. Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res* 2017; 367 (3): 551-569. doi: 10.1007/s00441-016-2566-8.
25. Postma DS, Brightling C, Baldi S, Van den Berge M, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2019; 7 (5): 402-416. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2019 Sep;7(9):e28.
26. in 't Veen JC, Beekman AJ, Bel EH, et al. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (6): 1902-6. doi: 10.1164/ajrccm.161.6.9906075.
27. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967; 22 (3): 395-401. doi: 10.1152/jappl.1967.22.3.395.
28. Bates JH, Suki B. Assessment of peripheral lung mechanics. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 163 (1-3): 54-63. doi: 10.1016/j.resp.2008.03.012.
29. Battaglia S, den Hertog H, Timmers MC, Lazeroms S, et al. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. *Thorax* 2005; 60 (8): 639-44. doi: 10.1136/thx.2004.035279.
30. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med* 2014; 2 (6): 497-506. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70103-1.
31. Delcasso B, Dot JM, Pelson JM, Devouassoux G. Phenotypic characteristics of asthma with small airways involvement. *Eur Resp J* 2016; 48 (Suppl 60) PA5009; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA5009
32. GOLD, Global Initiative Chronic Obstructive Lung Disease, 2022. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
33. Cosio MG, Hale KA, Niewoehner DE, Markert M. Morphologic and Morphometric Effects of Prolonged Cigarette Smoking on the Small Airways. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122 (2): 265-21. doi: 10.1164/arrd.1980.122.2.265.
34. Singh D, Long G, Cançado JED, Higham A. Small airway disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2020; 26 (2): 162-168. doi: 10.1097/MCP.0000000000000637.
35. Vasilescu DM, et al. Noninvasive Imaging Biomarker Identifies Small Airway Damage in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200 (5): 575-581. doi: 10.1164/rccm.201811-2083OC.
36. Eapen MS, Hansbro PM, McAlinden K, Kim RY, et al. Abnormal M1/M2 macrophage phenotype profiles in the small airway wall and lumen in smokers and chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 13392. doi: 10.1038/s41598-017-13888-x. PMID: 29042607; PMCID: PMC5645352.
37. Tanabe, N., Shima, H., Sato, S., Oguma, T., Kubo, T., Kozawa, S., Koizumi, K., Sato, A., Togashi, K., & Hirai, T. Direct evaluation of peripheral airways using ultra-high-resolution CT in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Radiol.* 2019 Nov;120:108687. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108687. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31574362.
38. Su, Z.-Q., Guan, W.-J., Li, S.-Y., Ding, M., Chen, Y., Jiang, M., Chen, X.-B., Zhong, C.-H., Tang, C.-L., & Zhong, N.-S. Significances of spirometry and impulse oscillometry for detecting small airway disorders assessed with endobronchial optical coherence tomography in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Oct 1;13:3031-3044. doi: 10.2147/COPD.S172639. PMID: 30319251; PMCID: PMC6171757.
39. Gennimata, S.-A., Palamidis, A., Karakontaki, F., Kosmas, E. N., Koutsoukou, A., Loukides, S., & Koulouris, N. G. Pathophysiology of Evolution of Small Airways Disease to Overt COPD. *COPD.* 2010 Aug;7(4):269-75. doi: 10.3109/15412555.2010.497515. PMID: 20673036.



40. Crisafulli, E., Pisi, R., Aiello, M., Vigna, M., Tzani, P., Torres, A., Bertorelli, G., & Chetta, A. Prevalence of Small-Airway Dysfunction among COPD Patients with Different GOLD Stages and Its Role in the Impact of Disease. *Respiration*. 2017;93(1):32-41. doi: 10.1159/000452479. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27852080.
41. Contoli, M., Bousquet, J., Fabbri, L. M., Magnussen, H., Rabe, K. F., Siafakas, N. M., Hamid, Q., & Kraft, M. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy*. 2010 Feb;65(2):141-51. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02242.x. Epub 2009 Nov 11. PMID: 19909298.
42. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, Kaminsky DA, McCarthy K, McCormack MC, Oropez CE, Rosenfeld M, Stanojevic S, Swanney MP, Thompson BR. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 15;200(8):e70-e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST. PMID: 31613151; PMCID: PMC6794117
43. Silva-Cerón M, Gochicoa-Rangel L, Benítez-Pérez. Manual de procedimiento de espirometría forzada del Laboratorio de Función Pulmonar. México: INER. Observaciones no publicadas
44. Huprikar NA, Skabelund AJ, Bedsole VG, Sjulín TJ, Karandikar AV, Aden JK, Morris MJ. Comparison of Forced and Slow Vital Capacity Maneuvers in Defining Airway Obstruction. *Respir Care*. 2019 Jul;64(7):786-792. doi: 10.4187/respcare.06419. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30890630
45. R. E. Benítez-Pérez, L T. Bouscoulet, N. V. Alá,\* R. F Del-Río-Hidalgo, R. Pérez-Padilla, J. C. Vázquez-García, M. Silva-Cerón, S. Cid-Juárez, L. Gochicoa-Rangel. Espirometría: recomendaciones y procedimiento,” *Neumol Cir Torax*. 2016;75(2):173-190. doi:10.35366/67124.
46. Deepak D, Prasad A, Atwal SS, Agarwal K. Recognition of Small Airways Obstruction in Asthma and COPD - The Road Less Travelled. *J Clin Diagn Res*. 2017 Mar;11(3):TE01-TE05. doi: 10.7860/JCDR/2017/19920.9478. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28511478; PMCID: PMC5427404.
47. Konstantinos Katsoulis K, Kostikas K, Kontakiotis T. Techniques for assessing small airways function: Possible applications in asthma and COPD. *Respir Med*. 2016 Oct;119:e2-e9. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.003. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23764129.
48. Quanjer PH, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Grading the severity of airways obstruction: new wine in new bottles. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):505-12. doi: 10.1183/09031936.00086313.
49. Usmani OS, Singh D, Spinola M, Bizzi A, et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. *Respir Med* 2016; 116: 19-27. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006.
50. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, et al; Working Group for Body Plethysmography of the German Society for Pneumology and Respiratory Care. Body plethysmography--its principles and clinical use. *Respir Med* 2011; 105 (7): 959-71. doi: 10.1016/j.rmed.2011.02.006.
51. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022; 60 (1): 2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2021.
52. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (6): 591-7. doi: 10.1164/rccm.200407-867OC.
53. Oppenheimer BW, Goldring RM, Herberg ME, Hofer IS, et al. Distal airway function in symptomatic subjects with normal spirometry following World Trade Center dust exposure. *Chest* 2007; 132 (4): 1275-82. doi: 10.1378/chest.07-0913.
54. Desai U, Joshi JM. Impulse oscillometry. *Adv Respir Med* 2019; 87 (4): 235-238. doi: 10.5603/ARM.a2019.0039.
55. Williamson PA, Clearie K, Menzies D, Vaidyanathan S, et al. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD. *Lung* 2011; 189 (2): 121-9. doi: 10.1007/s00408-010-9275-y.
56. Gochicoa-Rangel L, Cantú-González G, Miguel-Reyes JL, Rodríguez-Moreno L, et al. Oscilometría de impulso. Recomendaciones y procedimiento. *NCT Neumol Cir Tórax* 2019. doi: 10.35366/NTS192E.
57. Yamaguchi K, Tsuji T, Aoshiba K, Nakamura H, et al. Anatomical backgrounds on gas exchange parameters in the lung. *World J Respirol* 2019. DOI:10.5320/wjr.v9.i2.8
58. Al-Bazzaz FJ. Single-Breath Nitrogen Washout. *Chest* 1979. doi: 10.1378/chest.76.1.83
59. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J* 2013; 41 (3): 507-22. doi: 10.1183/09031936.00069712. Epub 2013 Feb 8. Erratum in: *Eur Respir J*. 2013 Nov;42(5):1432.
60. Verbanck SAB, Polfliet M, Schuermans D, Ilsen B, et al. Ventilation heterogeneity in smokers: role of unequal lung expansion and peripheral lung structure. *J Appl Physiol* 2020. doi:10.1152/jappphysiol.00105.2020.
61. Vos W, De Backer J, Poli G, De Volder A, et al. Novel functional imaging of changes in small airways of patients treated with extrafine beclomethasone/formoterol. *Respiration* 2013; 86 (5): 393-401. doi: 10.1159/000347120.



62. Ueda T, Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, et al. Role of small airways in asthma: investigation using high-resolution computed tomography. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (5): 1019-25. doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.032.
63. Kauczor HU, Chen XJ, van Beek EJ, Schreiber WG. Pulmonary ventilation imaged by magnetic resonance: at the doorstep of clinical application. *Eur Respir J* 2001; 17 (5): 1008-23. doi: 10.1183/09031936.01.17510080.
64. Musch G, Venegas JG. Positron emission tomography imaging of regional pulmonary perfusion and ventilation. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2 (6): 522-7, 508-9. doi: 10.1513/pats.200508-088DS.
65. Kanazawa H, Kyoh S, Asai K, Hirata K. Validity of measurement of two specific biomarkers for the assessment of small airways inflammation in asthma. *J Asthma* 2010; 47 (4): 400-6. doi: 10.3109/02770901003759394.
66. Okazaki S, Murai H, Kidoguchi S, Nomura E, et al. The Biomarker Salivary SP-D May Indicate Small Airway Inflammation and Asthma Exacerbation. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27 (5): 305-312. doi: 10.18176/jiaci.0174.
67. Usmani OS. Treating the small airways. *Respiration* 2012; 84 (6): 441-53. doi: 10.1159/000343629.
68. Zinellu E, Piras B, Ruzittu GGM, Fois SS, et al. Recent Advances in Inflammation and Treatment of Small Airways in Asthma. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (11): 2617. doi: 10.3390/ijms20112617.
69. Zainudin BM, Biddiscombe M, Tolfree SE, Short M, et al. Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurised metered dose inhaler, as a dry powder, and as a nebulised solution. *Thorax* 1990; 45 (6): 469-73. doi: 10.1136/thx.45.6.469.
70. Nicolini G, Scichilone N, Bizzi A, Papi A, et al. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4 (5): 855-64. doi: 10.2147/tcrm.s3126.
71. Chrystyn H. Anatomy and physiology in delivery: can we define our targets? *Allergy* 1999; 54 (Suppl 49): 82-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.1999.tb04393.x.
72. GEMA, inhaladores. *Terapia inhalada: Fundamentos, dispositivos y aplicaciones prácticas*. 2018. [https://issuu.com/separ/docs/guiagemainhaladores\\_baja\\_1\\_?fr=sNjAxNzE2NjczNg](https://issuu.com/separ/docs/guiagemainhaladores_baja_1_?fr=sNjAxNzE2NjczNg)
73. De Backer W, Devolder A, Poli G, Acerbi D, et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23 (3): 137-48. doi: 10.1089/jamp.2009.0772.
74. Singh D, Collarini S, Poli G, Acerbi D, et al. Effect of AeroChamber Plus™ on the lung and systemic bioavailability of beclomethasone dipropionate/formoterol pMDI. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72 (6): 932-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04024.x.
75. Virchow JC, Poli G, Herpich C, Kietzig C, et al. Lung Deposition of the Dry Powder Fixed Combination Beclomethasone Dipropionate Plus Formoterol Fumarate Using NEXThaler® Device in Healthy Subjects, Asthmatic Patients, and COPD Patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2018; 31 (5): 269-280. doi: 10.1089/jamp.2016.1359.
76. Price DB, Henley W, Cançado JED, Fabbri LM, et al. Interclass Difference in Pneumonia Risk in COPD Patients Initiating Fixed Dose Inhaled Treatment Containing Extrafine Particle Beclomethasone versus Fine Particle Fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 355-370. doi: 10.2147/COPD.S342357. Erratum in: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022 Mar 07;17:489-490.
77. Sonnappa S, McQueen B, Postma DS, Martin RJ, et al. Extrafine Versus Fine Inhaled Corticosteroids in Relation to Asthma Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Real-Life Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (3): 907-915.e7. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.032.
78. Sonnappa S, Martin R, Israel E, Postma D, et al, Respiratory Effectiveness Group, Small Airways Study Group (2017). Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids. *PloS One* 2017; 12 (6): e0178112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178112>.

## Síndrome de Stevens-Johnson en una paciente con prueba positiva de transformación linfocitaria

### Stevens-Johnson syndrome in a patient with positive lymphocyte transformation test.

Mariela Carvajal-Elizondo,<sup>1</sup> Olga Patricia Monge-Ortega,<sup>2</sup> Ricardo Chinchilla-Monge,<sup>3</sup> Steve Quiros<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Dermatología.

<sup>2</sup>Servicio de Alergología.

Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital San Juan de Dios, Costa Rica.

<sup>3</sup>DCLab, Universidad de Costa Rica.

<sup>4</sup>Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

#### Correspondencia

Mariela Carvajal Elizondo  
mcarvajale9@gmail.com

**Recibido:** 2021-12-22

**Aceptado:** 2023-04-04

**Publicado:** 24-05-2023

**DOI:** 10.29262/ram.v70i1.1047

#### ORCID

Mariela Carvajal Elizondo

0000-0003-4494-4049

Olga Patricia Monge Ortega

0000-0002-6195-417X

Ricardo Chinchilla Monge

0000-0002-7839-5677

Steve Quiros<sup>4</sup>

0000-0002-9377-0199

#### Resumen

**Antecedentes:** El síndrome de Stevens-Johnson es una reacción medicamentosa severa. Las sulfamidas se han asociado con reacciones medicamentosas, complicaciones, secuelas, incluso la muerte.

**Reporte de caso:** Paciente femenina de 40 años, con antecedentes médicos de endometriosis y colitis ulcerativa crónica inflamatoria de reciente diagnóstico. Fue atendida en el servicio de Alergología del Hospital San Juan de Dios de la Caja Costarricense del Seguro Social, y luego de 20 días de tratamiento con sulfasalazina tuvo una reacción medicamentosa severa en la piel, compatible con síndrome de Stevens-Johnson. La prueba de transformación linfocitaria resultó positiva, con lo que se confirmó la sulfasalazina como el agente causal.

**Conclusiones:** La prueba de transformación linfocitaria es un método útil que puede confirmar el agente causal y prevenir complicaciones importantes a futuro.

**Palabras clave:** Síndrome de Stevens-Johnson; reacción medicamentosa grave; sulfonamidas; sulfasalazina; prueba de transformación linfocitaria

#### Abstract

**Background:** Stevens-Johnson syndrome is a severe drug reaction. Sulfonamides have been associated with drug reactions, complications, sequelae, even death.

**Case report:** A 40-year-old female patient with a medical history of endometriosis and recently diagnosed chronic inflammatory ulcerative colitis. She was treated at the Allergology service of the San Juan de Dios Hospital of the Costa Rican Social Security Fund, and after 20 days of treatment with sulfasalazine she had a severe drug reaction on the skin, compatible with Stevens-Johnson syndrome. The lymphocyte transformation test was positive, confirming sulfasalazine as the causative agent.

**Conclusions:** The lymphocyte transformation test is a useful method that can confirm the causative agent and prevent important complications in the future.

**Key words:** Stevens-Johnson Syndrome; Severe drug reaction; Sulfonamides; Sulfasalazine; Lymphocyte transformation test.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson, en conjunto con la necrólisis epidérmica tóxica son alteraciones que forman parte de las reacciones medicamentosas severas. Ambas se caracterizan por lesiones cutáneas y mucosas similares, que varían según la evolución de la enfermedad e incluyen maculas eritematosas, en ocasiones de configuración en diana, y posteriormente eritema generalizado y formación de ampollas flácidas en la piel, mientras que en las mucosas la manifestación principal son las erosiones. Se diferencian según la extensión de la afección, considerándose síndrome de Stevens-Johnson a la afección menor del 10% de la superficie corporal, y la mortalidad estimada es del 5%.<sup>6</sup> Estas afecciones pueden provocar morbilidad y mortalidad importante, usualmente paralela al daño de la superficie corporal.

## INFORME DE CASO

Paciente femenina de 40 años, con antecedentes médicos de endometriosis y colitis ulcerativa crónica inflamatoria de reciente diagnóstico, en tratamiento con sulfasalazina, a dosis de 1000 mg/tres veces al día, daflazacort de 30 mg/día y anticonceptivos orales. Fue enviada al servicio de Alergología para internamiento por sospecha de reacción medicamentosa asociada con sulfasalazina, que había iniciado 20 días previos al inicio de la dermatosis, caracterizada por exantema maculopapular eritematoso pruriginoso en la cara, el tronco y las extremidades superiores, con posterior afectación y erosiones dolorosas en la mucosa oral y vaginal, queilitis y eritema ocular. Se inició tratamiento con metilprednisolona, a dosis de 125 mg/día por vía intravenosa durante tres días, seguido de corticoesteroides orales, además de fluidoterapia y tratamiento tópico con corticoesteroides y emolientes. No se documentó fiebre, eosinofilia, lesión renal, trastorno hidroelectrolítico ni datos de sobreinfección. Con el tratamiento descrito hubo mejoría clínica. Puesto que la afección fue menor del 10% de la superficie corporal total, se estableció el diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson. Se decidió de forma interdisciplinaria que la paciente no podía recibir sulfamidas ni medicamentos asociados con reacción cruzada con éstos fármacos, por lo que se inició tratamiento con azatioprina, a dosis de 2 mg/kg para el trastorno intestinal.

Posterior al egreso hospitalario se citó para efectuar la prueba de transformación linfocitaria con sulfasalazina, que resultó positiva. **Figuras 1 y 2**

## DISCUSIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson es una reacción medicamentosa poco frecuente, que puede aparecer en personas de cualquier edad, género o raza, que consumen algún fármaco desencadenante del evento de hipersensibilidad. La incidencia anual estimada es de 1.2-6 por cada 1,000,000 de personas y la mortalidad del 5%. La principal causa de muerte es la sepsis.<sup>1</sup>

El mecanismo exacto por el que se produce la reacción aún se desconoce, pero puede asociarse con una reacción de hipersensibilidad tipo IV. Incluso se ha relacionado con alguna alteración para la degradación de



**Figura 1.** Lesiones orales.



**Figura 2.** Eritema residual posterior al tratamiento.

productos tóxicos de los medicamentos, que resulta en apoptosis de los queratinocitos, quizá mediada por TNF- $\alpha$ , proteína FAS y granzima B.<sup>1,2</sup>

Además, existe una respuesta inmunitaria por parte de los linfocitos CD8+ citotóxicos, con liberación de citoquinas que generan una respuesta inflamatoria.

Los fármacos son los agentes causales más frecuentes del síndrome de Stevens-Johnson; sin embargo, pueden estar implicados agentes infecciosos, principalmente *Mycoplasma pneumoniae*. En el 15-30% de los casos no puede identificarse el agente causal.<sup>3</sup> **Cuadro 1**

De acuerdo con las manifestaciones de la enfermedad, se clasifica según el porcentaje de área de superficie corporal afectada. Se denomina síndrome de Stevens-Johnson cuando existe afectación menor del 10% de la superficie corporal.<sup>4</sup>

En cuanto a las manifestaciones clínicas, puede haber una fase prodrómica con fiebre y malestar general. Posteriormente aparecen lesiones cutáneas, usualmente máculas eritematosas o lesiones en diana atípicas en el tronco, que tienden a confluir, con posterior aparición de ampollas flácidas y necrosis epidérmica. El 80% de los pacientes pueden tener lesiones en las mucosas, sobre todo en la oral, con ulceración y erosiones. También puede haber afectación de la conjuntiva ocular y la mucosa genital.<sup>5</sup>

La escala de SCORTEN se utiliza como predictor de mortalidad. El resultado varía de 0 a 7 puntos, y el puntaje más alto se asocia con mayor mortalidad.<sup>6</sup>

En la paciente del caso aquí expuesto, la escala de SCORTEN fue de 1 punto, correspondiente con la edad, para una mortalidad asociada baja. **Cuadro 2**

Para establecer el diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson debe considerarse la morfología y extensión de las lesiones, además del medicamento consumido o infecciones preexistente, que llevan a la sospecha clínica. Se ha descrito un periodo de 4 a 28 días entre el inicio del fármaco y la aparición de la reacción medicamentosa, pero puede ocurrir, incluso, dos meses después.<sup>7</sup> Este dato coincide con nuestro caso clínico, que tuvo un intervalo de 20 días desde el inicio del fármaco hasta la manifestación de las lesiones.

La histopatología se utiliza para confirmar el diagnóstico y descartar otras enfermedades. El reporte suele indicar queratinocitos necróticos, cambios vacuolares basales, ampollas subepidérmicas, infiltrado inflamatorio denso en la dermis y extravasación de eritrocitos.<sup>7</sup> En cuanto a la biopsia de la paciente, se obtuvo de forma tardía, del labio inferior, cuando había recibido tratamiento. El estudio informó: zona ulcerada en la epidermis, queratinocitos con cambios reactivos e infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y macrófagos. **Figura 3**

Para confirmar el diagnóstico se llevó a cabo la prueba de transformación linfocitaria, utilizada para reacciones no inmediatas o mediadas por linfocitos T. La prueba se basa en la estimulación de los linfocitos por el alérgeno y la incorporación de timidina tritiada al ADN, con posterior medición de la 3H-timidina en las muestras de cultivo mediante la detección de la radiación.<sup>8,9</sup>

**Cuadro 1. Fármacos comúnmente asociados con el síndrome de Steven-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica<sup>4</sup>**

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>Anticonvulsivantes</b> | Lamotrigina<br>Fenitoina<br>Carbamazepina                                     |
| <b>Antibióticos</b>       | Trimetoprima sulfametoxazol<br>Penicilinas<br>Tetraciclinas<br>Cefalosporinas |
|                           | <b>AINES</b>  |
|                           | <b>Alopurinol</b>   |
|                           | <b>Nevirapina</b>   |
|                           | <b>Sulfamidas</b>   |
|                           | <b>Antiparasitarios</b>   |

**Cuadro 2. Escala SCORTEN**

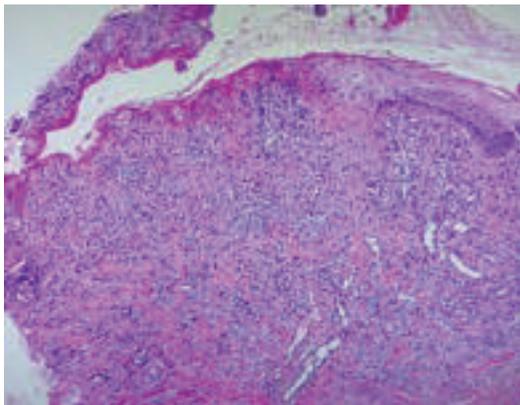
| Variables               | Valores                                  | Puntaje |
|-------------------------|--|---------|
| Edad                    | ≥ 40 años                                | 1       |
| Frecuencia cardiaca     | ≥ 120 lpm                                | 1       |
| Datos de malignidad     | Cáncer o neoplasia hematológica          | 1       |
| Epidermolisis inicial   | ≥ 10% de la superficie corporal afectada | 1       |
| Nitrógeno ureico sérico | ≥ 10 mmol/L (27 mg/dL)                   | 1       |
| Bicarbonato sérico      | < 20 mmol/L (20 mEq/L)                   | 1       |
| Glucosa sérica          | ≥ 14 mmol/L (252 mg/dL)                  | 1       |



El resultado fue positivo y se confirmó la sospecha inicial de sulfamida como agente causal de la reacción medicamentosa severa. **Cuadro 3**

Respecto al tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson, deben considerarse las siguientes medidas:<sup>10-12</sup>

- Medidas de soporte. Identificación y retiro del medicamento causal. Los pacientes deben recibir tratamiento en una unidad de cuidados intensivos, con evaluación de la vía aérea, función renal, electrolitos, nutrición, control del dolor y prevención de infecciones.
- Cuidados de las lesiones. Algunos centros realizan desbridamiento quirúrgico y otros prefieren dejar la piel desprendida como apósito biológico; ambas opciones han demostrado tasas similares de reepitelización. Puede utilizarse una gasa embebida con vaselina o algún ungüento que contenga plata, incluso se han utilizado sustitutos sintéticos de piel.
- Fluidoterapia y nutrición. Las opciones recomendadas son electrolitos o soluciones con albumina.



**Figura 3.** Zona ulcerada que muestra, en el fondo de la lesión, infiltrado inflamatorio linfocitario y proliferación vascular (100 X).

| Obtención de la muestra   | Concentraciones de sulfasalazina (ug/mL)* |      |      |      |      |
|---------------------------|---|------|------|------|------|
|                           | 1   | 10   | 50   | 100  | 200  |
| Entre 6 semanas y 3 meses | 1.08                                      | 1.05 | 1.15 | 1.07 | 1.09 |
| Entre 3 meses y 6 meses   | 1.07                                      | 1.42 | 2.08 | 2.22 | 2.91 |

\*Se considera positiva con un valor  $\geq 2$ .

- Terapia coadyuvante:
  - a. Corticoesteroides sistémicos: su prescripción sigue discutiéndose; los estudios recientes no han logrado demostrar ventajas acerca de su indicación *versus* medidas de soporte.
  - b. Inmunoglobulina intravenosa: se administra frecuentemente en casos severos; sin embargo, no demostrado beneficio significativo en la supervivencia.
  - c. Inhibidores de TNF- $\alpha$ : existen reportes de casos tratados con etanercept e infliximab. Es posible que puedan detener la progresión de la necrosis epidérmica y contribuir con la reepitelización.
  - d. Ciclosporina: Algunos estudios indican que disminuye la evolución del síndrome de Stevens-Johnson y aumenta la tasa de supervivencia.
  - e. Plasmaferesis: los casos reportados con este tratamiento no han informado mejoría significativa en cuanto a reepitelización ni mortalidad.

## CONCLUSIONES

El síndrome de Stevens-Johnson es una reacción asociada con lesiones cutáneas, potencialmente mortal, frecuentemente provocada por el consumo de ciertos fármacos. La prueba de transformación linfocitaria es un método útil que puede confirmar el agente causal y prevenir complicaciones importantes a futuro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés para la publicación de este caso clínico.

## REFERENCIAS

1. Hernández CA, Restrepo R, Mejía M. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2011; 19: 67-75.
2. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 39. <http://www.ojrd.com/content/5/1/39>
3. Sotelo-Cruz N. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los niños. *Gac Méd Méx* 2012; 148: 265-275.

4. Martínez-Pérez J, Caldevilla-Bernardo D, Perales-Pardo R, Pérez-Gómez F. Síndrome de Stevens-Johnson: a propósito de un caso de fiebre y erupción cutánea. *Semergen* 2012; 38 (4): 245-247.
5. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparathi K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicine* 2021; 57: 895. <https://doi.org/10.3390/medicina57090895>
6. Martínez-Cabriales SA, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Actualidades en farmacodermias severas: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis epidérmica tóxica (NET). *Gac Med Mex* 2015; 151: 777-787.
7. Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical, Etiologic, and Histopathologic Features of Stevens-Johnson Syndrome During an 8-Year Period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (2): 131-138.
8. Barbarroja-Escudero J, Sánchez-González MJ, Antolín-Amérigo D, Álvarez de Mon Soto M. Indicación e interpretación de las pruebas *in vitro* de detección etiológica alérgica. *Medicine* 2013; 11 (29): 1825-1828.
9. Sachs B, Fatangare A, Sickmann A, Glassner A. Lymphocyte transformation test: History and current approaches. *J Immunol Meth* 2021; 493: 113036.
10. Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures. *Adv Ther* 2017. DOI 10.1007/s12325-017-0530-y
11. Quintana-Sancho A, Rubio-Lombraña M, Guergue Díaz-de-Cerio O, Barrutia-Borque A. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Actualización en el manejo terapéutico. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107 (3): 247-248.
12. Diana R, et al. Pathophysiology and management of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *J Gen Proced Dermatol Venereol Indones* 2020; 5 (1); 28-39.

## Escala ABCD-10 como predictor de mortalidad en niños con farmacodermias graves. Reporte de caso

### ABCD-10 scale as a predict of mortality in children with severe pharmacodermias. Case report.

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

Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

#### Correspondencia

Britza Barrios Díaz  
bribadi@hotmail.com

**Recibido:** 2022-01-27

**Aceptado:** 2023-02-14

**Publicado:** 24-05-2023

**DOI:** 10.29262/ram.v70i1.1069

#### ORCID

Britza Barrios Díaz

**0000-0001-6166-241X**

Ana Paola Macías Robles

**0000-0003-1413-6526**

Héctor Hugo Campos Téllez

**0000-0002-8284-2927**

Rosa María Cortés Grimaldo

**0000-0001-7239-2603**

Hilda Lilian Carvajal Alonso

**0000-0002-5718-1389**

Kareli Guadalupe Coronado Hernández

**0000-0002-0348-0199**

Carlos David Estrada García

**0000-0003-4246-0980**

Adriana Ramírez Nepomuceno

**0000-0001-9740-6071**

Marlén Barreto Alcalá

**0000-0002-9913-9410**

David Esparza Amaya

**0000-0002-4613-0906**

#### Resumen

**Antecedentes:** Las farmacodermias graves se asocian con alta morbilidad y mortalidad. La insuficiencia renal crónica relacionada con diálisis es uno de los principales factores asociados con mortalidad.

**Reporte de caso:** Paciente pediátrico masculino de 2 años, con antecedente de insuficiencia renal crónica (en tratamiento con diálisis peritoneal) y síndrome de Lennox-Gastaut, que ingresó al hospital por peritonitis aguda y evolucionó a síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica, debido a la administración de fenitoína. Recibió tratamiento con inmunoglobulina y corticosteroide sistémico sin mejoría; se agregó choque séptico y posteriormente falleció.

**Conclusiones:** La escala ABCD-10 *versus* SCORTEN es más efectiva para predecir la mortalidad por antecedente de diálisis. En niños con farmacodermias graves no existen escalas predictoras de mortalidad validadas. Las futuras iniciativas deben buscar factores de riesgo de mortalidad en niños con farmacodermias graves para la creación de una escala predictora de mortalidad.

**Palabras clave:** Síndrome Stevens-Johnson; necrólisis epidérmica tóxica; diálisis; mortalidad; escala ABCD-10; niños.

#### Abstract

**Background:** The severe pharmacodermias (SF) are associated with high morbidity and mortality. Chronic kidney failure (CKD) related with dialysis is one of the main factors associated with higher mortality. ABCD-10 is a predictive mortality scale that includes the history of dialysis.

**Case report:** Male 2 years old with a history of CKD on peritoneal dialysis and Lennox-Gastaut syndrome, admitted to the hospital due to acute peritonitis and developed SJS-NET secondary to phenytoin administration. He was treated with immunoglobulin and systemic steroid without improvement. Septic shock was added, presenting a fatal outcome.

**Conclusions:** In the case presented, the ABCD-10 scale was applied, reporting a greater prediction of mortality compared to SCORTEN due to a history of dialysis. In children with SF there are no validated predictive mortality. Future initiatives should search for risk factors for mortality in children who develop SF for the creation of a predictive mortality scale.

**Keywords:** Stevens-Johnson syndrome; Toxic epidermic necrolysis; Dialysis; Mortality; ABCD-10 scale; Children.

## ANTECEDENTES

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son reacciones mucocutáneas severas asociadas con elevada morbilidad y mortalidad, y altos costos para los servicios de salud.<sup>1</sup> La mortalidad provocada por el síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y la necrólisis epidérmica tóxica, propiamente dichas, en la población pediátrica de Estados Unidos varía de 0 a 34%.<sup>2</sup> En México no se cuenta con un registro aproximado de la mortalidad en niños por esta enfermedad.

Los pacientes se clasifican según el porcentaje de superficie corporal afectada, donde el valor < 10% se denomina síndrome de Stevens-Johnson, entre el 10 y 30% es la superposición de síndrome Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, y > 30% sugiere necrólisis epidérmica tóxica.<sup>3</sup>

Los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica muestran una reacción citotóxica medida por células T contra los queratinocitos mediante la expresión de Fas, un miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (CD95), que se expresa altamente en las membranas de los queratinocitos. Cuando se estimula este receptor, las células T citotóxicas en sangre periférica secretan concentraciones significativamente altas de Fas ligando (FasL) soluble, con lo que se inicia la interacción Fas-FasL y cuyo resultado es la apoptosis celular del queratinocito mediante la liberación de gránulos que contienen moléculas citotóxicas: perforinas, granzimas y granulinas.<sup>3,4</sup>

Las manifestaciones clínicas son necrosis, desprendimiento de la epidermis y afectación de las mucosas ocular, oral y genital. Los principales fármacos que provocan esta reacción son las sulfonamidas, penicilinas, alopurinol, antiinflamatorios no esteroideos y antiépilépticos aromáticos.<sup>3</sup>

El estudio de Derek Y y colaboradores, emprendido en la población pediátrica estadounidense con farmacodermias graves, reportó que los pacientes con antecedente de insuficiencia renal crónica, septicemia, infecciones bacterianas, daño hepático, epilepsia y malignidad tuvieron aumento en la tasa de mortalidad.<sup>2</sup> De ellos, la función renal disminuida, que condujo al requerimiento de diálisis, fue el principal factor

asociado con mortalidad, debido a la disminución del aclaramiento renal del fármaco causante, además de que los pacientes que recibían diálisis peritoneal tuvieron mayor predisposición a infecciones, lo que sugirió otro factor asociado con alta tasa de mortalidad.<sup>5</sup> Además, diferentes cohortes en todo el mundo han reportado que el antecedente de diálisis se relaciona con aumento de la tasa de mortalidad por síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica,<sup>3,6</sup> ya sea directamente relacionado con el requerimiento de diálisis como enfermedad previa o si se requiere durante la evolución de la farmacodermia grave.<sup>5</sup>

Existen dos escalas validadas para predecir la mortalidad en pacientes con farmacodermias graves. La primera, y la más conocida, se creó en el año 2000 y se denomina escala de SCORTEN (SCORE of Toxic Epidermal Necrosis): calcula la tasa de mortalidad en función de siete variables (**Cuadro 1**).<sup>7</sup> La segunda escala, recientemente validada en 2018, se llama ABCD-10, que es un acrónimo de sus variables en inglés: *Age, Bicarbonate, Cancer, Dialysis, 10% body surface area*. Fue creada por Megan H. y colaboradores, quienes estudiaron una cohorte de 370 pacientes adultos con farmacodermias graves, e identificaron algunos factores de riesgo adicionales de mortalidad que no estuvieron presentes en el modelo de SCORTEN; los autores concluyen que esto pudo deberse a que se estudió una población diferente. En la cohorte encontraron cinco covariables predictoras independientes de mortalidad hospitalaria (**Cuadro 2**), que otorgaron un puntaje diferente a cada una, y una tasa de mortalidad prevista, según la suma total de los puntos (**Cuadro 3**).<sup>1</sup>

**Cuadro 1. Escala SCORTEN**

| Factor pronóstico                                      | Puntaje | Suma de puntos = tasa de mortalidad prevista |
|--|---------|--|
| Edad > 40 años   | 1 punto | 0-1 puntos = 3.2%                            |
| Antecedente de malignidad                              | 1 punto | 2 puntos = 12.1%                             |
| Frecuencia cardíaca > 120 latidos por minuto           | 1 punto | 3 puntos = 35.3%                             |
| % inicial de desprendimiento epidérmico >10%           | 1 punto | 4 puntos = 58.3%                             |
| Concentración de nitrógeno ureico en sangre > 28 mg/dL | 1 punto | ≥ 5 puntos = ≥ 90%                           |
| Concentración de glucosa sérica > 252 mg/dL            | 1 punto |  |
| Concentración de bicarbonato < 20 mmol/L               | 1 punto |  |

**Cuadro 2. Escala ABCD-10 (variables y puntaje)**

| Factor pronóstico                              | Puntaje  |
|--|----------|
| Edad > 50 años                                 | 1 punto  |
| Concentración de bicarbonato sérico <20 mmol/L | 1 punto  |
| Área de superficie corporal afectada > 10%     | 1 punto  |
| Cáncer activo                                  | 2 puntos |
| Antecedente de diálisis                        | 3 puntos |

**Cuadro 3. Escala ABCD-10 y tasa de mortalidad según el puntaje total**

| Puntaje total | Tasa de mortalidad prevista (%) |
|---------------|---------------------------------|
| 0             | 2.3%                            |
| 1             | 5.4%                            |
| 2             | 12.3%                           |
| 3             | 25.5%                           |
| 4             | 45.7%                           |
| 5             | 67.4%                           |
| 6             | 83.6%                           |

## REPORTE DE CASO

Paciente pediátrico de género masculino, de 2 años 4 meses de edad, con antecedente de insuficiencia renal crónica secundaria a hipoplasia renal bilateral, en tratamiento con diálisis peritoneal y síndrome de Lennox-Gastaut, que acudió al centro hospitalario por peritonitis aguda, con la siguiente evolución: a su ingreso se mantuvo en ayuno, con soluciones por vía intravenosa y administración de ceftazidima y vancomicina; posteriormente se cambió el tratamiento antiépiléptico de levetiracetam por vía oral a fenitoína por vía intravenosa. Al cuarto día de estancia hospitalaria aparecieron úlceras en la mucosa oral y eritema macular, que progresó rápidamente a ampollas, algunas confluentes, y zonas de desprendimiento cutáneo en la cara y las extremidades superiores distales, con signo de Nikolsky +. La superficie corporal afectada fue del 9%. Se aplicó de forma inicial la escala SCORTEN, que registró 2 puntos = mortalidad del 12.1%, y posteriormente se aplicó la escala ABCD-10, que otorgó 4 puntos = mortalidad de 45.7%. Se inició tratamiento con inmunoglobulina por vía intravenosa, a dosis de 2 g/kg, se suspendió la fenitoína y se cambió el antibiótico por meropenem y linezolid, debido a la

persistencia de respuesta inflamatoria sistémica. En el séptimo día de estancia hospitalaria se agregó afectación de las mucosas ocular y genital, e incremento de la superficie corporal afectada del 14%. Nuevamente se aplicó la escala SCORTEN, que otorgó 3 puntos = mortalidad 35%; y la escala ABCD-10 reportó 5 puntos = mortalidad 67.4%. Se decidió iniciar tratamiento con corticosteroides por vía intravenosa durante siete días, y se agregó caspofungina por persistencia de la fiebre; además, se realizó hemodiálisis. Al vigésimo día de estancia hospitalaria no hubo evolución del porcentaje de superficie corporal afectada; sin embargo, se agregaron datos de choque séptico y coagulación intravascular diseminada, requirió soporte inotrópico con norepinefrina y adrenalina, ventilación mecánica invasiva y soporte transfusional. Finalmente, al vigésimo quinto día de hospitalización falleció por sangrado del tubo digestivo alto.

## DISCUSIÓN

El caso aquí expuesto tenía antecedente de insuficiencia renal crónica, en diálisis peritoneal, que manifestó una farmacodermia grave secundaria a fenitoína, con desenlace mortal aún con el tratamiento temprano y suspensión del fármaco causal, administración de inmunoglobulina y corticosteroide sistémico. La escala ABCD-10 reportó mayor predicción de mortalidad que la escala SCORTEN, quizá debido al mayor puntaje que se otorga al antecedente de diálisis para calcular la tasa de mortalidad prevista.

Ambas escalas fueron creadas y validadas para la población adulta. En niños con farmacodermias graves no existen escalas predictoras de mortalidad validadas. Sorrell y su grupo crearon la escala SCORTEN modificada, adaptada a niños; y los resultados fueron similares a los de la escala SCORTEN de adultos para predicción de mortalidad.<sup>8</sup>

## CONCLUSIONES

La escala ABCD-10 *versus* SCORTEN es más efectiva para predecir la mortalidad debido al antecedente de diálisis por insuficiencia renal. Las investigaciones futuras deben buscar factores de riesgo de mortalidad en niños con farmacodermias graves, y crear una escala predictora de mortalidad.

## Conflicto de interés

Los autores no tienen conflictos de interés.

## Aprobación ética

Este artículo fue realizado en apego a las normas éticas, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki.

## Consentimiento informado

Se obtuvo el correspondiente consentimiento informado del tutor del paciente, debido a que era menor de edad.

## REFERENCIAS

1. Noe MH, Rosenbach M, Hubbard RA, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality among Patients with Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis - ABCD-10. *JAMA Dermatol* 2019; 155 (4): 448-54. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.5605
2. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, et al. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76 (5): 811-817.e4. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.12.024
3. Weinand C, Xu W, Perbix W, et al. 27 years of a single burn centre experience with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Analysis of mortality risk for causative agent. *Burns* 2013; 39 (7): 1449-55. DOI: 10.1016/j.burns.2013.03.011
4. Lee HY, Chung WH. Toxic epidermal necrolysis: The year in review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13 (4): 330-6. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283630cc2
5. Torres-Navarro I, Briz-Redón Á, Botella-Casas G, et al. Accuracy of SCORTEN and ABCD-10 to predict mortality and the influence of renal function in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol* 2020; 47 (10): 1182-6. DOI: 10.1111/1346-8138.15490
6. Hu C-H, Chang N-J, Liu EK-W, et al. SCORTEN and impaired renal function related to mortality of toxic epidermal necrolysis syndrome patients in the Asian population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27 (5): 628-33. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04502.x
7. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. Scorten: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115 (2): 149-53. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x
8. Sorrell J, Anthony L, Rademaker A, et al. Score of Toxic Epidermal Necrosis Predicts the Outcomes of Pediatric Epidermal Necrolysis. *Pediatr Dermatol* 2017; 34 (4): 433-7. DOI: 10.1111/pde.13172

## Identificación temprana de síndrome de WHIM. Informe de un caso

### Early detection of WHIM syndrome. A case report.

Ana Paola Macías-Robles,<sup>1</sup> Alberto Tlacuilo-Parra,<sup>2</sup> Adolfo Eduardo Asencio-Gallegos,<sup>3</sup> Beatriz Kazuko de la Herrán-Arita,<sup>4</sup> Saúl O Lugo-Reyes<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médico adscrito al servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

<sup>2</sup> División de Investigación en Salud.

<sup>3</sup> Residente primer año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

<sup>3</sup> Médico adscrito al servicio de Hematología Pediátrica.

<sup>4</sup> Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco.

<sup>5</sup> Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

#### Correspondencia

Ana Paola Macías Robles  
paola\_mar@hotmial.com

**Recibido:** 18-01-2023

**Aceptado:** 14-02-2023

**Publicado:** 24-05-2023

**DOI:** 10.29262/ram.v70i1.1211

#### ORCID

Ana Paola Macías Robles

0000-0003-1413-6526

Alberto Tlacuilo Parra

0000-0003-0747-7189

Adolfo Eduardo Asencio Gallegos

0000-0003-2748-1345

Beatriz Kazuko de la Herrán Arita

0000-0002-1585-2412

Saúl O Lugo-Reyes

0000-0002-3730-4150

#### Resumen

**Antecedentes:** El síndrome WHIM corresponde a un error innato de la inmunidad innata e intrínseca, caracterizada por verrugas (*Warts*), hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis, por sus siglas en inglés.

**Reporte de caso:** Paciente masculino de 4 años, con neutropenia severa y linfopenia de células B desde el nacimiento, sin infecciones severas ni verrugas. El estudio de secuenciación genética informó la variante CXCR4 c.1000C>T (p.Arg334\*), relacionada con el síndrome de WHIM.

**Conclusión:** El diagnóstico de neutropenia severa desde el nacimiento debe incluir la búsqueda de errores innatos de la inmunidad, mediante estudios de secuenciación genética, especialmente en pacientes asintomáticos u oligosintomáticos.

**Palabras clave:** Neutropenia; células B; inmunidad celular; CXCR4; WHIM.

#### Abstract

**Background:** WHIM syndrome corresponds to an inborn error of innate and intrinsic immunity, characterized by: warts (*Warts*), Hypogammaglobulinemia, Infections and Myelocatexis, for its acronym in English.

**Case report:** 4-year-old male, with severe neutropenia and B-cell lymphopenia from birth, without severe infections or warts; the panel genetic sequencing study of primary immunodeficiencies with the CXCR4 c.1000C>T (p.Arg334\*) variant, which is associated with WHIM syndrome.

**Conclusion:** The diagnosis of severe neutropenia from birth should include the search for inborn errors of immunity, through genetic sequencing studies, especially in asymptomatic or oligosymptomatic patients.

**Key words:** Neutropenia; B cells; Cellular immunity; CXCR4, WHIM.

## ANTECEDENTES

El síndrome WHIM corresponde a un error innato de la inmunidad, clasificado dentro de los defectos de inmunidad intrínseca e innata (epidermodisplasia verruciforme) de herencia autosómica dominante.<sup>1</sup> Su nombre proviene de las cuatro manifestaciones principales: verrugas (*warts*), hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis, por sus siglas en inglés. Se origina por mutaciones heterogéneas en la ganancia de función del receptor de quimiocinas CXCR4 (ampliamente expresado en los leucocitos), e influye en la organogénesis y homeostasis del sistema inmunológico. La CXCR4 y su ligando CXCL12 tienen función importante en la defensa de enfermedades infecciosas, inflamatorias, autoinmunes y malignas.<sup>2</sup>

En 1964, Zuelzer describió el primer caso de neutropenia y mielocatexis; sin embargo, la identificación molecular del síndrome ocurrió hasta 2003. Hasta la fecha se han informado más de 100 casos de síndrome de WHIM y en 2022 se publicó una cohorte internacional de 66 pacientes adultos y pediátricos.<sup>3</sup>

En noviembre 2022, el registro de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) informó cinco casos de síndrome de WHIM.<sup>4</sup> La mayoría de los casos se asocian con variantes genéticas autosómicas dominantes que afectan la ganancia de la función C-terminal del receptor de quimiocina, CXCR4. El dominio regulador C-terminal y las mutaciones de WHIM exageran la función normal de CXCR4, lo que causa la retención de neutrófilos y otros derivados de leucocitos en la médula ósea.<sup>5</sup>

Dentro de las manifestaciones clínicas se incluyen: leucopenia, neutropenia y linfopenia relacionadas con hipogammaglobulinemia, incluso puede haber heterogenicidad en los fenotipos clínicos, con incidencia variable de infecciones recurrentes (respiratorias y cutáneas; enfermedad periodontal; osteomielitis y meningitis), susceptibilidad a infecciones por VPH, defectos cardíacos conotruncales y riesgo incrementado de malignidad, especialmente asociado con linfoproliferación por infecciones debidas al virus Epstein-Barr o virus del papiloma humano (VPH).<sup>3</sup>

Las complicaciones tardías de la enfermedad se caracterizan por bronquiectasias, pérdida auditiva y cáncer, que

pueden prevenirse mediante la intervención, el diagnóstico e implementación de tratamiento tempranos.<sup>6</sup>

Hasta el momento no existe un tratamiento de referencia para el síndrome de WHIM. Los protocolos se enfocan en mitigar los defectos hematológicos y los síntomas clínicos asociados con la enfermedad. Puede administrarse inmunoglobulina sustitutiva y factor estimulante de colonias de granulocitos. No se ha demostrado que los agentes farmacológicos prevengan el desarrollo de verrugas. Puede aplicarse la vacuna contra VPH a cualquier edad, y las verrugas pueden tratarse con terapia tópica destructiva.<sup>6</sup>

En 2019, McDermott y sus colaboradores publicaron una serie de tres pacientes adultos que recibieron dosis baja de plerixafor (antagonista de CXCR4) durante 19 a 52 meses con adecuados resultados. Los autores concluyen que se requieren estudios controlados con mayor cantidad de pacientes para confirmar la eficacia y seguridad de plerixafor; sin embargo, supone un gran reto debido a la rareza de la enfermedad.<sup>7</sup>

## REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 4 años, originario de Guadalajara, Jalisco, de madre sana y padre con antecedente de verrugas en el cuello; una hermana sana, sin consanguinidad ni endogamia; sin antecedentes de muertes familiares en la infancia temprana, ni de inmunodeficiencia. Nació de un embarazo con adecuado control prenatal, por parto, con ruptura de membranas de 12 horas de evolución; Capurro de 40 semanas de gestación; peso: 3800 g; Apgar: 9/9, SA: 0. El primer día de vida manifestó fiebre; se estableció el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. Recibió tratamiento con antibióticos por vía intravenosa, con ampicilina y amikacina. El hemocultivo reportó el aislamiento de *S. hominis*, por lo que se inicia tratamiento con vancomicina. Permaneció hospitalizado durante tres semanas, para recibir tratamiento antimicrobiano, identificándose la neutropenia.

## Hospitalizaciones

Adicional a la hospitalización antes referida, a los 9 meses de edad tuvo otitis media aguda, por lo que se indicó ciprofloxacino IV, además de tratamiento antimicrobiano por vía oral, con lo que se observó curación

de la otitis. A los 13 meses de edad manifestó neumonía por agentes atípicos, y recibió tratamiento ambulatorio con adecuada respuesta. A los 3 años de vida de realizó orquidopexia sin complicaciones.

Puesto que el paciente tuvo neutropenia desde el nacimiento, sin manifestación de infecciones graves, se solicitaron estudios de laboratorio que informaron solamente linfopenia de células B y neutropenia severa (< 500) en todas las determinaciones (**Cuadro 1**). El aspirado de médula ósea, a los 3 meses de edad, reportó disminución de la serie granulocítica, sin detención en la maduración de la serie mieloide. Adicionalmente, se llevó a cabo el panel de secuenciación genética para identificar algún error innato de la inmu-

nidad (INVITAE, San Francisco), que reportó la presencia de una variante truncante en *CXCR4* c.1000C>T (p.Arg334\*). Actualmente, el paciente se encuentra estable, sin nuevos procesos infecciosos, en vigilancia y seguimiento por personal del servicio de Inmunología. Hasta el momento no ha requerido tratamiento con filgrastim ni gammaglobulina.

## DISCUSIÓN

En 2022, Geier y sus colaboradores caracterizaron una cohorte internacional de 66 pacientes, con mediana de edad de 5.5 años al momento del diagnóstico.<sup>3</sup> En 2019, Dotta y su grupo reportaron una serie internacional de 18 pacientes, informando un retraso en el diag-

**Cuadro 1.** Resultados de las determinaciones de laboratorio

| Fecha    | Biometría hemática           |                             |                              |
|----------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|          | Leucocitos<br>(5000 - 15500) | Linfocitos<br>(1500 - 7000) | Neutrófilos<br>(1500 - 8000) |
| 12/04/21 | 1590                         | 860                         | 460                          |
| 17/05/21 | 1340                         | 1030                        | 20                           |
| 06/08/21 | 1440                         | 1176                        | 125                          |
| 06/12/21 | 1300                         | 890                         | 200                          |
| 11/01/22 | 1340                         | 900                         | 260                          |
| 04/03/22 | 1440                         | 770                         | 340                          |
| 03/06/22 | 1680                         | 760                         | 670                          |
| 06/07/22 | 1410                         | 1040                        | 150                          |
| 02/09/22 | 1360                         | 880                         | 210                          |
| 28/12/22 | 2350                         | 1760                        | 330                          |

| Subpoblación de linfocitos |                            |                       |                      |                      |                           |                         |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|-------------------------|
| Fecha                      | Absolutos<br>(2300 - 5300) | CD3+<br>(1400 - 3600) | CD4+<br>(700 - 2000) | CD8+<br>(500 - 1400) | CD19+/20+<br>(400 - 1500) | CD16/56+<br>(100 - 700) |
| 17/05/21                   | 859                        | 873                   | 418                  | 455                  | 47                        | 301                     |
| 11/01/22                   | 894                        | 457                   | 370                  | 61                   | 42                        | 330                     |
| 08/08/22                   | 978                        | 677                   | 512                  | 65                   | 59                        | 214                     |
| 28/12/22                   | 1501                       | 906                   | 714                  | 92                   | 88                        | 459                     |

| Inmunoglobulinas |                     |                       |                    |                  |
|------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|------------------|
| Fecha            | IgG<br>(468 - 1233) | IgA<br>(23.2 - 116.2) | IgM<br>(0 - 147.4) | IgE<br>(0 - 161) |
| 17/05/21         | 863                 | 114                   | 127                | < 25             |
| 11/01/22         | 864.78              | 134.40                | 159.15             | 13.4             |
| 22/06/22         | 1010.20             | 187.95                | 197.73             | 19.9             |
| 08/08/22         | 863.36              | 122.64                | 146.71             | 9.1              |
| 28/12/22         | 1013                | 202.65                | 288.59             | 10.6             |

nóstico, que fluctuó entre los 10 a 12 años de edad, con inicio de los síntomas, en promedio, a los  $2.2 \pm 2.6$  años.<sup>5</sup> Si bien en nuestro paciente se identificó neutropenia desde las primeras 48 horas de vida, el diagnóstico preciso se estableció a los 4 años de edad. En la cohorte de Dotta se informan infecciones bacterianas graves en el 78% de los casos,<sup>5</sup> mientras que Geier refiere infecciones durante el primer año de vida en el 50%,<sup>3</sup> principalmente otitis media y neumonía (a los 3 años). Nuestro paciente tuvo sepsis temprana neonatal asociada con ruptura prematura de membranas, además de otitis media a los 9 meses de edad, y neumonía no complicada a los 13 meses de edad. En la serie de Geier se informó neutropenia (98%), linfopenia (88%) e hipogammaglobulinemia (65%),<sup>3</sup> mientras que Dotta refiere neutropenia severa (100%), linfopenia (88%) e hipogammaglobulinemia (58%). El caso aquí expuesto expresó neutropenia severa desde el nacimiento y linfopenia severa de células B; sin embargo, hasta el momento no ha manifestado hipogammaglobulinemia. En la serie de Geier se identificó la mutación en 64 de 66 casos (96%), sobre todo de la variante CXCR4 en el dominio C-terminal,<sup>3</sup> similar a nuestro paciente.

Geier informó verrugas en el 40% de los casos, con una media de edad a su aparición de 14 años, sin referir casos asociados con malignidad por VPH. Por su parte, Dotta informó verrugas en el 61% de los pacientes, con una media de edad a su aparición de 10 años.<sup>5</sup> Hasta el momento nuestro paciente no ha desarrollado verrugas. En cuanto al tratamiento, Dotta sugiere que el 50% de los casos recibió antibióticos profilácticos, 72% G-CSF y 55% inmunoglobulina, mientras que Geier reporta tratamiento en 54 de 66 pacientes (81%), con antibióticos profilácticos en 55.7%, G-CSF en 53.7% y reemplazo con inmunoglobulina en 38.9%. Actualmente, nuestro paciente no ha requerido ningún tratamiento, solo se han prescrito antibióticos en tres ocasiones.

## CONCLUSIÓN

La neutropenia de inicio temprano en pacientes asintomáticos sugiere el diagnóstico de errores innatos

de la inmunidad. Esto cobra relevancia, pues no todas las neutropenias identificadas en el periodo neonatal corresponderán a neutropenia congénita grave. Aunque no se observen verrugas, deberá sospecharse el síndrome de WHIM, basado en la coexistencia de neutropenia, mielocatexia y linfopenia de células B. El diagnóstico de neutropenia severa desde el nacimiento debe incluir la búsqueda de errores innatos de la inmunidad, mediante estudios de secuenciación genética, especialmente en pacientes asintomáticos u oligosintomáticos. El diagnóstico temprano, mediante técnicas moleculares, puede mejorar el pronóstico y supervivencia de los pacientes con síndrome de WHIM.

## REFERENCIAS

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol* 2022; 42: 1473-1507. DOI: 10.1007/s10875-022-01289-3
2. Heusinkveld LE, Majumdar S, Gao JL, McDermott DH, et al. WHIM syndrome: from pathogenesis towards personalized medicine and cure. *J Clin Immunol* 2019; 39: 532-535. DOI: 10.1007/s10875-019-00665-w
3. Geier CB, Ellison M, Cruz R, Pawar S, et al. Disease progression of WHIM syndrome in an international cohort of 66 pediatric and adult patients. *J Clin Immunol* 2022; 42: 1748-1765. DOI: 10.1007/s10875-022-01312-7
4. LASID Registry. <https://lasidregistry.org/lasid/statistics/diseases>.
5. Dotta L, Notarangelo LD, Moratto D, Kumar R, et al. Long-term outcome of WHIM syndrome in 18 patients: high risk of lung disease and HPV-related malignancies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1568-1577. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.045
6. Heusinkveld LE, Yim E, Yang A, Azani AB, et al. Pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategies in WHIM syndrome immunodeficiency. *Expert Opin Orphan Drugs* 2017; 5: 813-825. DOI: 10.1080/21678707.2017.1375403
7. McDermott DH, Pastrana DV, Calvo KR, et al. Plerixafor for the treatment of WHIM Syndrome. *N Engl J Med*. 2019; 380: 163-170. DOI: 10.1056/NEJMoa1808575

## Vasculitis leucocitoclástica como efecto adverso del propiltiouracilo. Reporte de un caso

### Leukocytoclastic vasculitis as an adverse effect of propylthiouracil. A case report.

José Santiago Cortés-Guzmán,<sup>1</sup> Karen T. Veloza,<sup>2</sup> Juan D. Domínguez,<sup>3</sup> Alejandro Pinzón-Tovar<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Epidemiólogo, residente de tercer año, posgrado de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila, Colombia.

<sup>2</sup> Estudiante de Medicina, Programa de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila, Colombia.

<sup>3</sup> Médico Internista y Epidemiólogo, servicio de Medicina interna, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Docente de la Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila, Colombia.

<sup>4</sup> Médico Internista y Endocrinólogo, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila, Colombia.

**Recibido:** 2023-01-10

**Aceptado:** 2023-03-15

**Publicado:** 24-05-2023

**DOI:** 10.29262/ram.v70i1.1210

#### Correspondencia

José S. Cortés  
jsancg@gmail.com

#### ORCID

José S. Cortés Guzmán  
**0000-0002-0723-020X**  
Karen T. Veloza  
**0000-0003-4901-5492**  
Juan D. Domínguez  
**0000-0002-9965-8667**  
Alejandro Pinzón-Tovar  
**0000-0002-6613-3602**

#### Resumen

**Antecedentes:** La causa más frecuente de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves. El propiltiouracilo es uno de los medicamentos más prescritos para esta enfermedad. Uno de los efectos adversos dermatológicos del propiltiouracilo es la vasculitis leucocitoclástica.

**Reporte de caso:** Paciente femenina de 18 años, alérgica al metimazol, con vasculitis asociada a ANCA, con características de vasculitis leucocitoclástica provocada por el consumo de propiltiouracilo. No se observó afectación sistémica. Dos meses después de suspender el propiltiouracilo desaparecieron casi por completo las lesiones en la piel.

**Conclusiones:** La vasculitis leucocitoclástica debe considerarse en el espectro de complicaciones provocadas por el consumo de propiltiouracilo. Las lesiones pueden manifestarse con el paso del tiempo, desde unas semanas hasta años después de consumir el fármaco. Cuando no existe afectación sistémica, la suspensión del propiltiouracilo es suficiente para detener la enfermedad.

**Palabras clave:** Hipertiroidismo; enfermedad de Graves; propiltiouracilo; vasculitis asociada con anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo; vasculitis leucocitoclástica.

#### Abstract

**Background:** The most common cause of hyperthyroidism is Graves' disease. Propylthiouracil (PTU) is one of the drugs used to treat this disease. Leukocytoclastic vasculitis is described among dermatologic adverse effects of PTU.

**Case report:** A 18-year-old woman, allergic to methimazole, developed a vasculitis associated to ANCA with characteristics of leukocytoclastic vasculitis, associated to PTU treatment. She did not present systemic involvement. PTU treatment was suspended. Two months later, the skin lesions had almost completely resolved.

**Conclusions:** Leukocytoclastic vasculitis should be considered in the spectrum of complications caused by the consumption of propylthiouracil. The lesions can manifest over time, from a few weeks to years after taking the drug. When there is no systemic involvement, propylthiouracil suspension is sufficient to cure the disease.

**Key words:** Hyperthyroidism; Graves disease; Propylthiouracil, Vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasm antibodies; Leukocytoclastic vasculitis.

## ANTECEDENTES

La causa más frecuente de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves.<sup>1</sup> Dentro de las opciones de tratamiento se encuentran los medicamentos antitiroideos (metimazol y propiltiouracilo), la radioablación con yodo y la tiroidectomía.<sup>2</sup> Se prefiere la prescripción del metimazol *versus* propiltiouracilo, porque es más efectivo<sup>3</sup> y brinda mayor seguridad durante el embarazo.<sup>1,3,4</sup> Los efectos adversos del propiltiouracilo se asocian con manifestaciones dermatológicas, renales, gastrointestinales, neurológicas, hematológicas y respiratorias.<sup>5</sup> Dentro de los efectos adversos en la piel se incluyen: vasculitis asociada con anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) y vasculitis leucocitoclástica.<sup>5</sup> Este tipo de vasculitis pueden expresarse con afectación cutánea o sistémica.<sup>6</sup> Según la gravedad del caso, pueden requerirse medicamentos inmunomoduladores.<sup>2</sup>

## REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 18 años, con antecedentes médicos de asma y enfermedad de Graves diagnosticada dos años antes, alérgica al metimazol (confirmado mediante una prueba de reto oral), que acudió al servicio de urgencias por la aparición de lesiones cutáneas desde tres días antes. Las lesiones, según refirió la paciente, eran levemente pruriginosas y ocasionaban dolor urente. Recibía tratamiento con propiltiouracilo desde hacía 18 meses para el hipertiroidismo. Previamente manifestó eritema macular pruriginoso, debido al consumo de metimazol, después de algunos meses de su prescripción, por lo que se decidió modificar el tratamiento a propiltiouracilo, a dosis de 300 mg cada 8 horas, 12 meses previos a su ingreso hospitalario. Un mes antes había recibido radioablación con yodo, pero continuó con propiltiouracilo, indicado por el personal de medicina nuclear.

A la exploración física los signos vitales estaban dentro de los límites de normalidad. Tenía exoftalmos bilateral, aumento del tamaño de la glándula tiroides, que era palpable y visible con el cuello en posición normal. En la piel se observaron máculas, pápulas y placas de formas redondeadas, de coloración eritematosa, algunas con el centro de color violáceo más intenso, sin blanqueamiento al aplicar presión, con predominio en las extremidades (**Figura 1A y B**). Los estudios parclínicos mostraron un recuento de glóbulos blancos de

1710 células/mL, neutrófilos de 670 células/mL, linfocitos: 830 células/mL, hemoglobina: 13 g/dL, recuento de plaquetas: 217,000 células/mL, velocidad de eritrosedimentación globular: 32 mm/h, proteína C reactiva: 10.4 mg/dL, creatinina: 0.43 mg/dL, glucemia: 86 mg/dL, aspartato-aminotransferasa: 21 u/L, alanino-aminotransferasa: 18 g/dL, complemento C3: 140 mg/dL, complemento C4: 25 g/dL. Las pruebas serológicas para hepatitis B, C y virus de inmunodeficiencia humana fueron negativas. La concentración de hormona estimulante de la tiroides (TSH) fue de 0.005  $\mu$ U/mL y tiroxina libre de 1.85 ng/dL.

Ante la sospecha clínica de vasculitis con afectación en la piel, provocada por el consumo de propiltiouracilo, se suspendió el tratamiento y se inició un nuevo protocolo con acetaminofén (1 g) cada 8 horas, y cetirizina (10 mg) cada 12 horas, ambos por vía oral. Este tratamiento se prescribió durante una semana.

Los anticuerpos antinucleares fueron positivos, al igual que los anticuerpos anti-mieloperoxidasa (MPO) y los anticuerpos anti-proteínasa 3 (PR3). La biopsia de piel mostró fragmentos sin alteración epidérmica, en cuya dermis se evidenció extenso infiltrado inflamatorio polimorfonuclear neutrófilo de disposición perivascular superficial y profundo, con detritus celulares y necrosis fibrinoide de las paredes vasculares, compatibles con vasculitis leucocitoclástica (**Figura 2**). Al no observar evidencia de afectación sistémica, y luego de evidenciar el aumento de la concentración de leucocitos y buen control de los síntomas, se decidió darla de alta después de ocho días de hospitalización. En una visita subsecuente, las lesiones en la piel se habían curado casi por completo; solo se observó discreta hiperpigmentación residual en la piel afectada previamente (**Figura 1, C y D**).

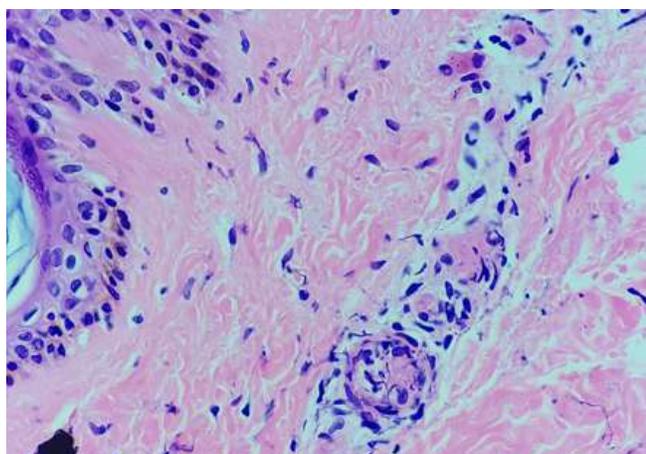
## DISCUSIÓN

Hasta la fecha no se han reportado casos de vasculitis leucocitoclástica relacionada con propiltiouracilo en Colombia, por lo que es relevante el informe de esta paciente en nuestro medio. El perfil clínico y paraclínico difieren en algunos aspectos de lo reportado previamente, como la edad y positividad concurrente de autoanticuerpos, descrita con baja frecuencia.

Dentro de las causas de vasculitis leucocitoclástica se encuentran: púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis



**Figura 1.** Lesiones por vasculitis en la piel. Se observan lesiones eritematosas, maculares, papulares y placas, de forma redondeada, algunas con centro necrótico y otras coalescentes, pruriginosas; lesiones hiperpigmentadas residuales en las extremidades inferiores (**A**) y superiores (**B**). Luego de dos meses desaparecieron casi completamente las lesiones en las extremidades inferiores (**C**) y extremidades superiores (**D**).



**Figura 2.** Microfotografía de la piel, obtenida de la pierna izquierda, que evidencia vasculitis leucocitoclástica. Tinción con hematoxilina-eosina (40 X). Se observa un corte de piel sin alteración epidérmica, en cuya dermis se observa extenso infiltrado inflamatorio polimorfonuclear neutrófilo, de disposición perivascular superficial y profunda, con detritus celulares y necrosis fibrinoide de las paredes vasculares.

urticarioformo, crioglobulinemia, entre otras.<sup>6</sup> Debido a la ausencia de signos y síntomas, negatividad en las pruebas de enfermedades infecciosas, periodo de consumo de propiltiouracilo respecto a la aparición de las lesiones y mejoría clínica evidente con la suspensión del fármaco, suponen factores asociados con el diagnóstico de vasculitis inducida por propiltiouracilo, como manifiesta-

ción de alguna reacción de hipersensibilidad de tipo B,<sup>7</sup> es decir, independiente de la dosis. Adicionalmente, la paciente tenía antecedente de alergia al metimazol y algunos estudios han descrito casos de reacción cruzada de éste con propiltiouracilo.<sup>8</sup> La leucopenia también fue secundaria a la prescripción de propiltiouracilo, porque el recuento de leucocitos aumentó luego de suspender el fármaco, o a la yodoterapia; este efecto adverso se ha reportado previamente.<sup>5</sup> No se realizaron pruebas de alergia al metimazol, debido al antecedente de la prueba de reto oral controlado que refirió la paciente. Dentro de las limitaciones de este caso se encuentran la falta de pruebas de laboratorio confirmatorias de hipersensibilidad al propiltiouracilo y la negativa de la paciente para efectuar una prueba de reto oral o prueba cutánea de alergias luego de desaparecer las lesiones cutáneas. Por limitaciones en la disponibilidad del servicio de alergología a nivel local y en cuestiones del sistema de salud nacional para la autorización de pruebas de alergia, no fue posible llevar a cabo las pruebas de alergia durante la hospitalización de la paciente.

Se han descrito casos de vasculitis leucocitoclástica en pacientes de diferentes edades, desde los 20 hasta los 60 años.<sup>9</sup> Nuestra paciente tenía 18 años, lo que amplía el rango reportado en que puede manifestarse este tipo de reacción adversa, provocada por el propiltiouracilo.

Existen reportes de pacientes con vasculitis leucocitoclástica con patrón de ANCA perinuclear, perinuclear

y citoplasmático simultáneamente,<sup>5</sup> con positividad para anti-MPO, descrito frecuentemente,<sup>2</sup> con positividad para anti-PR-3.<sup>9</sup> En nuestro caso se observó positividad para anti-MPO y anti-PR3 simultáneamente, con mayor concentración en estos últimos, patrón que también se ha reportado en otros estudios.

En casos previos se han informado lesiones por vasculitis dos semanas después de haber iniciado el tratamiento,<sup>9</sup> incluso tres años después del consumo de propiltiouracilo.<sup>2</sup> La paciente del caso aquí expuesto inició con las lesiones después de 18 meses recibir propiltiouracilo.

Los pacientes que no manifiestan síntomas sistémicos ni tienen afectación de órganos, como sucedió en nuestra paciente, no requieren tratamiento específico; la suspensión del propiltiouracilo es suficiente para que desaparezcan las lesiones cutáneas.<sup>6</sup> Algunos casos pueden requerir tratamiento con inmunomoduladores, corticosteroides, incluso desbridamiento quirúrgico.<sup>9</sup>

## CONCLUSIONES

La vasculitis leucocitoclástica debe considerarse en el espectro de complicaciones provocadas por el consumo de propiltiouracilo. Las lesiones pueden manifestarse con el paso del tiempo, desde unas semanas hasta años después de consumir el fármaco. Cuando no existe afectación sistémica, la suspensión de propiltiouracilo es suficiente para detener la enfermedad.

## Conflictos de Interés

Ninguno que declarar.

## Fuentes de Financiación

Ninguno que declarar.

## REFERENCIAS

1. Davies TF, Andersen S, Latif R, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Prim* 2020; 6 (1): 52. doi: 10.1038/s41572-020-0184-y
2. Almeida MS, Ramalho C, Gomes F, Ginga M do R, et al. Propylthiouracil-Induced Skin Vasculitis. *Cureus* 2022. doi:10.7759/cureus.27073
3. McDermott MT. Hyperthyroidism. *Ann Intern Med*. 2020; 172 (7): ITC49. doi: 10.7326/AITC202004070
4. Miao Y, Xu Y, Teng P, et al. Efficacy of propylthiouracil in the treatment of pregnancy with hyperthyroidism and its effect on pregnancy outcomes: A meta-analysis. *Saokaew S, ed. PLoS One* 2022; 17 (3): e0265085. doi: 10.1371/journal.pone.0265085
5. Amisha F, Rehman A. Propylthiouracil (PTU). *StatPearls Publishing*; 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31751018>
6. Fraticelli P, Benfaremo D, Gabrielli A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. *Intern Emerg Med* 2021; 16 (4): 831-841. doi: 10.1007/s11739-021-02688-x
7. Zambenardi A, Label M. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos: cómo identificar el desencadenante. *Actas Dermosifiliogr* 2018; 109 (8): 699-707. doi: 10.1016/j.ad.2018.02.017
8. Ahmed K, Rao S, Simha V. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Positive Vasculitis in A Patient with Graves Disease: Cross-Reaction Between Propylthiouracil and Methimazole. *Endocr Pract* 2010; 16 (3): 449-451. doi: 10.4158/EP09304.CR
9. Lam B, Yuile A, Fernando SL. Propylthiouracil-induced vasculitis in carbimazole-refractory Graves disease. *Med J Aust* 2019; 210 (11): 491. doi: 10.5694/mja2.50198

## Anexos

### Información para autores

#### Envío de artículos

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

#### Lista de comprobación para la preparación de envíos

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

#### Guía para autores

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

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

#### Cesión de derechos

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

#### Proceso de evaluación por pares

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

#### Costos y tarifas de publicación

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

## Políticas Generales

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

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

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

## Política de correcciones y contenido de artículos

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

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

## Consideraciones éticas

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

## Política antiplagio

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

### Política Publicitaria

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

### Política de acceso abierto

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

### Aceptación de manuscritos

*Tiempo del Proceso de Evaluación y Publicación*

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

### Declaración de Privacidad

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



## DESCARGA PARA ANDROID

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



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



## DESCARGA PARA IPHONE

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



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

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

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



**CMICA**

Colegio Mexicano de Inmunología  
Clínica y Alergia A.C.

## Sistema de Administración de Socios

cmica@cmica.com.mx



[Olvidó su contraseña?](#)

.....



**Accesar**