

Alergia, Asma e Inmunología

Pediátricas



Indizada e incluida en:

Medigraphic
Literatura Biomédica:
www.medigraphic.com

Latindex
Periódica-Índice de Revistas
Latinoamericanas en Ciencias
CICH-UNAM en sus formas
impresa, en línea y CD-ROM

Literatura Latinoamericana
en Ciencias de la Salud (LILACS)

Vol. 31 Núm. 2
May.-Ago. 2022



COMPEDIA
Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia



Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Editor

Dr. José G Huerta López

Coeditores

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla

Dr. Gerardo T López Pérez

Editores Asociados

Dra. Rosa Elena Huerta Hernández

Dr. José Antonio Ortega Martell

Comité Editorial

Dra. Amyra Ali Azamar Jacome

Dra. Sandra G Bautista García

Dr. Francisco Alberto Contreras Verduzco

Dr. Agles Cruz Avelar

Dr. Rodolfo García Caballero

Dr. José Santos Lozano Sáenz

Dr. David Alejandro Mendoza Hernández

Dr. Ernesto Onuma Takane

Dra. Socorro Orozco Martínez

Dr. Alvaro Pedroza Meléndez

Dr. Alfredo Pérez Muñoz

Dr. Francisco Eduardo Rivas Larrauri

Dra. Mónica Rodríguez González

Dr. Guillermo Hideo Wakida Kusunoki

Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Editores Asociados Internacionales

Dr. Juan Carlos Baluga, Uruguay

Dr. Alejandro F Castellanos, EUA

Dr. Eduardo Egea, Colombia

Dr. Leonardo Greiding, Argentina

Dr. Manuel E Isart Fagundo, El Salvador

Dr. Lyndon Mansfield, EUA

Dr. Charles Naspits, Brasil

Dr. Rafael Oriol, Francia

Dr. Carlos Palma, Portugal

Dr. Olive Pérez, España

Dr. Gil Rodríguez, EUA

Dr. Natalio Salmón, Argentina

Dr. Juan F Schul, Uruguay

Órgano Oficial de:



COMPEDIA

Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia

Mesa Directiva 2022-2023

Presidente

Dr. Guillermo Hideo Wakida Kusunoki

Secretaria suplente

Dra. Daniela Rivero Yeverino

Vicepresidente

Dr. Benjamín Zepeda Ortega

Tesorero

Dr. Ernesto Onuma Takane

Secretaria

Dra. Mónica Rodríguez González

Tesorera suplente

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla



Director General

Dr. José Rosales Jiménez

Coordinación Editorial y Publicidad

Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez

Graciela González Cazañas

Ma. Loreto Echeverría Torres

Producción Editorial

Ing. Víctor Rosales Jiménez

Coordinación Gráfica y Diseño

DCG Diego Lozano Saavedra

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas es el Órgano Oficial del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia. Los artículos y fotografías publicados son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción total o parcial de este número sólo podrá hacerse previa aprobación del Editor de la revista.

Publicación cuatrimestral, un volumen (tres números) al año. Derechos reservados conforme a la Ley. Certificado de Licitud de Título núm. 7340. Certificado de Licitud de Contenido núm. 5294. Registro de Reserva del Derecho de Autor núm. 2540-93. Registro Postal PP-PROV-020-93; Autorizado por SEPOMEX. Toda correspondencia deberá dirigirse al Editor de la revista. Correo electrónico: alergia@medigraphic.com

Arte, diseño, composición tipográfica, pre-prensa, impresión y distribución por Graphimedic, SA de CV. Tel: 55 8589-8527 al 32.

E-mail: graphimedic@medigraphic.com Impreso en México.



www.medigraphic.com/alergia

Contenido

Editorial

35 Feliz año nuevo 2023

Dr. José G Huerta-López

Artículo original

37 Benralizumab en asma grave eosinófilica a un año de tratamiento. SEDENA

Rosa Isela Campos-Gutiérrez,
Nidia Karen Castellón-Benavides, Saraid Cerda-Reyes,
Juan Gabriel Maldonado-Hernández,
Héctor Alberto Cuevas-Mora, Venia Trejo-Uribe

Artículo de revisión

43 Inmunoterapia intralinfática

Gabriel Emmanuel Arce-Estrada, Josué Arce-Estrada,
Francisco Alberto Contreras-Verduzco,
Sara Elva Espinosa-Padilla

Casos clínicos

51 Síndrome de DRESS inducido por carbamazepina: una grave reacción de hipersensibilidad retardada

Dra. Ana Bolena Bonilla-Bustos,
Dra. Isabel Cristina Moribe-Quintero,
Dr. José Fernando Gómez-Urrego

58 Urticaria crónica espontánea en población pediátrica: reporte de dos casos tratados con omalizumab

Saraid Cerda-Reyes, Rosa Isela Campos-Gutiérrez,
Nidia Karen Castellón-Benavides,
Juan Gabriel Maldonado-Hernández,
Mónica Rodríguez-González

Contents

Editorial

35 Happy New Year 2023

José G Huerta-López, MD

Original article

37 Benralizumab in severe eosinophilic asthma at one year of treatment. SEDENA

Rosa Isela Campos-Gutiérrez,
Nidia Karen Castellón-Benavides, Saraid Cerda-Reyes,
Juan Gabriel Maldonado-Hernández,
Héctor Alberto Cuevas-Mora, Venia Trejo-Uribe

Review

43 Intralymphatic immunotherapy

Gabriel Emmanuel Arce-Estrada, Josué Arce-Estrada,
Francisco Alberto Contreras-Verduzco,
Sara Elva Espinosa-Padilla

Clinical cases

51 Carbamazepine-induced DRESS syndrome: a severe delayed hypersensitivity reaction

Ana Bolena Bonilla-Bustos, MD,
Isabel Cristina Moribe-Quintero, MD,
José Fernando Gómez-Urrego, MD

58 Chronic spontaneous urticaria in children: report of two cases

Saraid Cerda-Reyes, Rosa Isela Campos-Gutiérrez,
Nidia Karen Castellón-Benavides,
Juan Gabriel Maldonado-Hernández,
Mónica Rodríguez-González





Editorial

Feliz año nuevo 2023 Happy New Year 2023

Dr. José G Huerta-López*

* Editor de la Revista Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas. México.

Citar como: Huerta-López JG. Feliz año nuevo 2023. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (2): 35-36. <https://dx.doi.org/10.35366/109662>

Es un honor escribir este editorial en diciembre de 2022 y dar paso a enero 2023, quiero mencionar que en 2021 se publicó el 30 Aniversario de la Revista *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, con un servidor y la doctora María Rosales Jiménez, en donde desde 1991 hemos participado en la publicación de importantes artículos de Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas que ha sido órgano oficial de nuestro Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica (COMPEDIA) y de la Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE); uno de los avances importantes de esta divulgación del conocimiento ha sido la difusión electrónica, además de la difusión en papel (esta última presenta problemas de costos y problemas aduanales), pero con la nueva disposición de información electrónica habrá un avance y alcance importantísimo a nivel nacional e internacional. Cabe mencionar que México y Estados Unidos son las principales visitas hasta el momento con 15 y 40% de la aportación, pero también países como Colombia, Ecuador, Argentina, Bolivia, Nicaragua, Chile, Guatemala y España. Además, muchos de nuestros artículos han sido mencionados por otras revistas y eso es importante pues nos da un lugar fundamental como medio de información. La Revista *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* ha sido registrada en bibliotecas e índices nacionales e internacionales, por ejemplo: Medigraphic, Literatura Biomédica, *Free Medical Journals*, Biblioteca de la Universidad de Regensburg, Alemania, Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, Universidad de Laussane, Suiza, entre muchas otras más.

Uno de nuestros objetivos es que llegue a ser indexada, de ahí la importancia de las publicaciones periódicas y de la calidad de éstas, además queda claro que depen-

demos fundamentalmente de escritos que proporcionan los alergólogos e inmunólogos clínicos de las diferentes asociaciones y de los diferentes grupos de trabajo. En este número publicamos los siguientes artículos: Benralizumab en asma grave eosinofílica a un año de tratamiento. *SEDENA/Benralizumab in severe eosinophilic asthma at one year of treatment.* SEDENA. Rosa Isela Campos-Gutiérrez, Nidia Karen Castellón-Benavides, Saraid Cerda-Reyes, Juan Gabriel Maldonado-Hernández, Héctor Alberto Cuevas-Mora, Venia Trejo-Urbe. Inmunoterapia intralinfática/*Intralymphatic immunotherapy.* Gabriel Emmanuel Arce-Estrada, Josué Arce-Estrada, Francisco Alberto Contreras-Verduzco, Sara Elva Espinosa-Padilla. Síndrome de DRESS inducido por carbamazepina: una grave reacción de hipersensibilidad retardada/*Carbamazepine-induced DRESS syndrome: a severe delayed hypersensitivity reaction.* Dra. Ana Bolena Bonilla-Bustos, Dra. Isabel Cristina Moribe-Quintero, Dr. José Fernando Gómez-Urrego. Urticaria crónica espontánea en población pediátrica: reporte de dos casos tratados con omalizumab/*Chronic spontaneous urticaria in children: report of two cases.* Saraid Cerda-Reyes, Rosa Isela Campos-Gutiérrez, Nidia Karen Castellón-Benavides, Juan Gabriel Maldonado-Hernández, Mónica Rodríguez-González.

Muchos de los autores son alumnos egresados del curso de postgrado de Alergia e Inmunología de la UNAM y egresados del Instituto Nacional de Pediatría en su división de enseñanza, cuyo profesor titular es el doctor José Guadalupe Huerta López y el profesor adjunto el doctor Marco Antonio Yamasaki, quien cotidianamente, sin faltar un solo día y a pesar de la epidemia por SARS-CoV-2 que hemos

Correspondencia: Dr. José G Huerta-López
E-mail: jhuer2011@hotmail.com



pasado, continúa la enseñanza matutina a las 8:00 a.m., todos los días y sin excepción. Muchos de estos trabajos han sido publicados en nuestra revista y exhortamos a todos los alumnos del Postgrado en Alergia e Inmunología Clínica, no sólo del instituto sino también del Hospital Infantil de México, del Hospital Universitario de Puebla, del Hospital Universitario de Monterrey, así como de los hospitales universitarios de Guadalajara, Jalisco, a que publiquen porque es la única forma de difundir los conocimientos y la experiencia clínica-básica de estos institutos que son sorprendentes, para que la información no quede solamente en conferencias virtuales, sino que se plasme por escrito en nuestra revista; así que exhortamos a todos los médicos que cursan postgrados en este momento y a los que ya los cursaron a seguir difundiendo la información tanto clínica como básica, ya que es la única forma de trascender.

Quisiera también aprovechar para hacer un homenaje a nuestros distinguidos compañeros con quienes iniciamos nuestras labores de asistencia, enseñanza e investigación en el Instituto Nacional de Pediatría; el doctor Ramón Ruiz Maldonado, el doctor Renato Barrón Pérez y el doctor Lorenzo Pérez Fernández en sus distintas áreas de experiencia clínica: dermatología, inmunología clínica, neumología y cirugía de tórax; y, como invitado especial, deseo hacer un homenaje a quien acaba de fallecer este año y que siempre tuvo una participación activa, el doctor Alejandro Escobar Gutiérrez, nos unió la amistad desde 1968 hasta su último día, siempre colaboró en todos los congresos, tanto de CEMICA como de COMPEDIA, poseyó un carácter de investigador clínico-básico, siempre estuvo atento a las experiencias clínicas de los demás, pero con información científica básica actualizada y sobre todo las presentaciones de sus ponencias siempre fueron un arte. El doctor Alejandro Escobar Gutiérrez fue profesor de inmunología en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas en el Instituto Politécnico Nacional, jefe del Departamento de Investigaciones Inmunológicas del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos «Dr. Manuel Martínez Báez» de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México. Este es

un reconocimiento breve para quien con sus conferencias extraordinarias motivó a muchos médicos jóvenes para iniciarse en el campo de la alergia inmunología clínica pediátrica.

Estamos conscientes de que los avances científicos en los últimos años son extraordinarios y vemos temas como las vacunas del SARS-CoV-2 que hoy en día han salvado a millones de personas en todo el mundo, gracias a las modernas técnicas de tecnología e investigación, sobre todo, en la identificación del virus SARS-CoV-2 y en las vacunas mRNA, ya que ahora es posible obtener una buena cantidad de anticuerpos bloqueadores muy útiles para nuestras defensas. Todavía no conocemos bien la fisiopatogenia de este virus que constantemente muta, por lo cual es necesario no solamente una vacuna, sino tres o cuatro, además es posible que, junto con la vacuna de la influenza, la población tendrá que reforzar su inmunización cada año por las mutaciones respectivas de estos dos virus.

Es un honor para mí apoyar a la revista, así como a los jóvenes investigadores clínicos y básicos, a quienes exhortamos a que continúen trabajando en sus distintos campos y áreas; debemos recordar que la mejor forma de trascender y ayudar a nuestra profesión médica es con la publicación periódica. Hay que darle las gracias a Medigraphic y a todo su equipo de trabajo que en cada revista ponen lo mejor de sí mismos, en especial, a la doctora María Rosales Jiménez y a Graciela González Cazañas.

Felicito al doctor Guillermo Wakida, presidente actual de COMPEDIA, por su excelente organización del Congreso de COMPEDIA en Acapulco, y esperamos que en el próximo congreso, que se llevará a cabo en la península de Yucatán, continúen asistiendo todos nuestros miembros.

Feliz navidad y feliz año 2023, les deseo, en primer lugar, estar sanos, estar con vida y sin repercusiones de infecciones como COVID o influenza.

Termino diciendo las palabras de mi hija, la doctora Rosa Elena Huerta Hernández: salud personal, salud familiar, avances en la ciencia y, sobre todo, aplicar nuestros conocimientos en los pacientes que confían en nosotros.

www.medigraphic.org.mx



Artículo original

Benralizumab en asma grave eosinófilica a un año de tratamiento. SEDENA

Benralizumab in severe eosinophilic asthma at one year of treatment. SEDENA

Rosa Isela Campos-Gutiérrez,* Nidia Karen Castellón-Benavides,† Saraid Cerda-Reyes,§
Juan Gabriel Maldonado-Hernández,¶ Héctor Alberto Cuevas-Mora,|| Venia Trejo-Uribe**

* Médico Especialista. Secretaría de la Defensa Nacional, Unidad de Especialidades Médicas. Servicio Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3146-5519>

† Médico Especialista. Secretaría de la Defensa Nacional, Unidad de Especialidades Médicas. Servicio Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3073-6604>

§ Médico Especialista. Secretaría de la Defensa Nacional, Unidad de Especialidades Médicas. Servicio Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8462-822X>

¶ Médico Especialista. Secretaría de la Defensa Nacional, Unidad de Especialidades Médicas. Servicio Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9313-1867>

|| Médico Especialista. Instituto Mexicano del Seguro Social. HGZ58. Estado de México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8349-7937>

** Médico Especialista que labora en AstraZeneca, México. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5715-4698>

Citar como: Campos-Gutiérrez RI, Castellón-Benavides NK, Cerda-Reyes S, Maldonado-Hernández JG, Cuevas-Mora HA, Trejo-Uribe V. Benralizumab en asma grave eosinófilica a un año de tratamiento. SEDENA. Alergia Asma Inmunol Pediatr. 2022; 31 (2): 37-42. <https://dx.doi.org/10.35366/109663>

RESUMEN

Introducción: el asma eosinófilica es el fenotipo más común del asma grave. Benralizumab recientemente fue aprobado para su uso en México en agosto de 2019 como tratamiento complementario para asma grave no controlada con fenotipo eosinofílico en pacientes adultos. **Objetivo:** el objetivo de este estudio es describir la eficacia y seguridad de benralizumab a 12 meses en pacientes con asma grave eosinofílica en población mexicana. **Material y métodos:** se trata de un estudio observacional, descriptivo con seguimiento a 12 meses en pacientes adultos mexicanos que asisten a la consulta de Alergia e Inmunología Clínica de la Unidad de Especialidades Médicas (SEDENA) con diagnóstico de asma grave eosinofílica no controlada, a los cuales se administró benralizumab 30 mg subcutáneo (SC) por un periodo de 12 meses. **Resultados:** se incluyen tres pacientes con asma eosinofílica grave no controlada en este reporte, quienes recibieron tratamiento con benralizumab 30 mg por un periodo de 12 meses. Se realizó una evaluación funcional pulmonar, clínica y de laboratorio a los 12 meses del tratamiento. El uso de benralizumab disminuyó el número de exacerbaciones en 95.2% con respecto a su basal y 66.7% de los pacientes no presentaron ninguna exacerbación durante el año en el

ABSTRACT

Introduction: eosinophilic asthma is the most common phenotype of severe asthma. Benralizumab was approved on August 2019 for its use in Mexico as a complementary treatment for severe uncontrolled asthma with eosinophilic phenotype in adult patients. **Objective:** the objective of this study is to evaluate the efficacy and safety of Benralizumab in patients with severe eosinophilic asthma in the Mexican population. **Material and methods:** this is a descriptive observational study with a 12-month follow-up in Mexican adult patients who attend the Allergy and Clinical Immunology consultation of the Unit of Medical Specialties (SEDENA) with diagnosis of severe uncontrolled eosinophilic asthma, in whom benralizumab 30 mg subcutaneous (SC) was administered for a period of 12 months. **Results:** this report includes the results observed in three patients with uncontrolled severe eosinophilic asthma, who received treatment with benralizumab 30 mg for a period of 12 months. A pulmonary, clinical and laboratory functional evaluation was performed 12 months after treatment. The use of benralizumab decreased the number of exacerbations by 95.2% from baseline and 66.7% of the patients did not present any exacerbation during the year in which they received treatment with

Recibido: 16/12/2021. Aceptado: 03/01/2022

Correspondencia:

Rosa Isela Campos-Gutiérrez

Unidad Habitacional Militar Santa Fe V, Edif. B-303, Av. Paseo de la Reforma Núm. 2700, Col. Lomas Altas, 11950, Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México, Tel: 55 39 29 43 40.

E-mail: roserin0710@gmail.com



que recibieron tratamiento con benralizumab. También se documentó mejoría en el control del asma, todos los pacientes mostraron mejoría en el cuestionario ACT, en promedio de 12 puntos y 66.7% (dos pacientes) alcanzaron un ACT ≥ 20 . En el cuestionario ACQ-5 a los 12 meses de tratamiento los pacientes presentaron disminución en la puntuación de 2.73. Asimismo, se documentó una reducción en el porcentaje del uso de ciclos de esteroides sistémicos en nuestros pacientes de 87.5 y 66.7% de los pacientes estuvieron libres del uso de ciclos de esteroides durante el año de tratamiento. En relación a la función pulmonar, 100% de los pacientes tuvieron una mejoría notable, en promedio de 561 mL en el FEV1 prebroncodilatador. **Conclusiones:** este estudio confirma la eficacia y seguridad de benralizumab en vida real, mejorando el control, la calidad de vida y la función pulmonar de los pacientes con asma grave eosinofílica, sin efectos adversos documentados relacionados con su administración a los 12 meses.

Palabras clave: asma grave, benralizumab, eosinófilos, biológicos IL-5, vida real.

*benralizumab. Improvement in asthma control was also documented, all patients showed improvement in the ACT questionnaire, on average of 12 points and 66.7% (two patients) reached an ACT ≥ 20 . In the ACQ-5 questionnaire at 12 months of treatment, the patients presented a decrease in the score of 2.73. Likewise, a reduction in the percentage of the use of systemic steroid cycles in our patients of 87.5% was documented, and 66.7% of the patients were free of steroid use during the year of treatment. Regarding lung function, 100% of the patients had a notable improvement in lung function, an average of 561 mL in FEV1 pre-bronchodilator. **Conclusion:** this study confirms the efficacy and safety of benralizumab in real life, improving the control, quality of life and lung function of patients with severe eosinophilic asthma, without documented adverse effects related to its administration at 12 months.*

Keywords: severe asthma, benralizumab, eosinophils, IL-5 biologics, real life.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea, con manifestaciones clínicas diversas que pueden variar con el tiempo; éstas incluyen sibilancias, disnea, opresión torácica, tos y limitación del flujo aéreo,¹ el asma afecta 1-18% de la población en ciudades desarrolladas y se asocia con gastos elevados en salud.² Existen diferentes maneras de clasificar el asma, algunas de estas clasificaciones se basan en su etiología, el tipo de respuesta inducida o el control clínico;³ sin embargo, todos los tipos de asma se caracterizan por un daño considerable a la barrera epitelial, inflamación intensa de mucosas y epitelios, disminución en la producción de péptidos antimicrobianos especialmente catelicidina y un aumento en la susceptibilidad a la colonización e infección por microorganismos patógenos para la vías aéreas.⁴ Un elemento común a todas las variedades de esta enfermedad es la inflamación, en múltiples ocasiones este fenómeno llega a ser tan intenso que ocasiona la remodelación de las paredes de las vías respiratorias, esto debido a la liberación de mediadores solubles, los cuales están relacionados con la reparación del tejido, producción de moco, proliferación de músculo, angiogénesis y fibrogénesis.⁵

El asma grave no controlada afecta aproximadamente de 3 a 5% de todos los pacientes adultos con asma y se caracteriza por síntomas continuos y exacerbaciones recurrentes, a pesar de la adherencia a las terapias inhaladas en dosis altas.⁶ El asma eosinofílica es el fenotipo más común del asma grave. Se caracteriza por una producción y liberación anómala de citocinas de tipo 2 como la IL-5, por los linfocitos T colaboradores de tipo 2 (Th2) y las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC-2). Con activación de eosinófilos y aumento de su recuento en sangre y vías respiratorias, a pesar del tratamiento con dosis altas de

corticosteroides inhalados. La diferenciación, supervivencia y activación de los eosinófilos está regulada principalmente por la IL-5, una citocina que se une a su receptor (IL-5R), situado en la superficie de eosinófilos y basófilos, y que desempeña un papel fundamental en la patogénesis y gravedad del asma.⁷ Aunque muchos pacientes con asma eosinofílica por lo general se benefician del tratamiento con CSI, algunos sujetos que expresan los fenotipos más graves de inflamación de las vías respiratorias tipo 2 no pueden controlarse adecuadamente con corticosteroides inhalados e incluso sistémicos. En este sentido, debido al papel central que desempeña la IL-5 en la promoción, prolongación y expansión de la inflamación eosinofílica, esta citocina y su receptor representan dianas moleculares adecuadas de tratamientos biológicos complementarios para el asma tipo 2 grave.⁸ Se han investigado varios anticuerpos monoclonales que actúan en esta vía y tres agentes ya han recibido aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en el asma eosinofílica.⁹ Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 kappa, que se une al IL-5R a través de su dominio Fab a la subunidad alfa del receptor de IL-5, bloqueando la unión de la IL-5 a su receptor,¹⁰ lo que provoca una inhibición de la diferenciación y maduración de los eosinófilos en la médula ósea.¹¹ Además, este anticuerpo es capaz de unirse a través de su dominio Fc fucosilado a la región RIIIa del receptor Fc γ situado en células NK, macrófagos y neutrófilos, induciendo así una intensa citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) tanto de los eosinófilos circulantes como de los residentes en tejidos. Esta doble función del benralizumab induce una disminución casi completa de los eosinófilos de una forma rápida y mantenida mucho mayor que la inducida por otros anticuerpos monoclonales dirigidos contra la IL-5.

El objetivo de este estudio es dar a conocer las primeras experiencias clínicas en vida real de seguridad y eficacia con benralizumab en pacientes mexicanos con asma grave eosinofílica no controlada a pesar del uso de altas dosis de corticosteroides inhalados (CEI), y un segundo controlador como una alternativa a otros agentes que actúan directamente sobre la IL-5.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio. Se trata de un estudio observacional, unicéntrico, descriptivo en el que se incluyeron tres pacientes adultos > 18 años de edad (Tabla 1), con diagnóstico de asma grave de acuerdo con los criterios del ATS/ERS,¹² con fenotipo eosinofílico atendidos en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica de la Unidad de Especialidades Médicas en la SEDENA, a quienes, previo consentimiento informado, se les administró tratamiento complementario con benralizumab desde el mes de marzo de 2020 hasta marzo de 2021. Los pacientes incluidos cumplieron con las siguientes características clínicas y de laboratorio para ser candidatos a la administración de benralizumab: diagnóstico de asma al menos 12 meses previos, tratamiento estable con dosis altas de esteroides inhalados más un segundo controlador; eosinófilos séricos elevados (> de 300 cels/ μ L); dos o más exacerbaciones en el último año; prueba de control del asma (ACT, del inglés); cuestionario del control del asma-5 (ACQ-5 del inglés). Además se corroboró que los pacientes tuvieran adecuada técnica de inhalación y adherencia al tratamiento inhalado. Con el fin de evaluar la respuesta de nuestros

pacientes a benralizumab, se documentó durante el año de tratamiento si presentaban exacerbaciones (definidas como empeoramiento de los síntomas de asma que llevaron a la administración de esteroides orales por más de tres días), el uso de corticosteroides orales (CEO), cambios en la puntuación en el cuestionario ACT a los 12 meses de tratamiento (de acuerdo a la puntuación obtenida se clasificó a los pacientes de la siguiente manera: bien controlado ≥ 20 puntos, parcialmente controlado 16-19 puntos y mal controlado ≤ 15 puntos); cambios en el cuestionario ACQ-5 (de acuerdo a la puntuación obtenida se clasificó a los pacientes como: bien controlado < 0.75 puntos; parcialmente controlado 0.75-1.5 puntos y mal controlado ≥ 1.5 puntos). Por último, se evaluaron a los 12 meses los cambios en la puntuación del cuestionario de síntomas nasosinusales-22 (SNOT-22), el cual es un cuestionario de calidad de vida específico para esta patología, el cual consta de 22 puntos que pueden ser calificados por el paciente en una escala de 0 a 5, según la intensidad de los síntomas en las dos semanas previas a la valoración, donde 0 corresponde a ningún síntoma y 5 corresponde a la peor sintomatología posible. De esta forma, se obtiene un resultado total que puede oscilar entre 0 y 110 puntos y los valores más elevados de resultado total están asociados a una peor calidad de vida. El cuestionario SNOT-22 se aplicó en un solo paciente, que además del diagnóstico de asma, contaba con patología asociada de rinosinusitis. Para evaluar el efecto de benralizumab en la función pulmonar se realizó espirometría a cada uno de los pacientes incluidos en el estudio de forma basal y se repitió a los 12 meses del tratamiento, de donde tomamos los valores

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes.

Pacientes	1	2	3
Género	Masculino	Masculino	Femenino
Edad	36	19	19
Índice de masa corporal	25.2	36.2	25.5
Otras comorbilidades	EREA	Alergia alimentaria Rinitis alérgica	Antecedente de displasia broncopulmonar
CEI (dosis cada 12 h)	Fluticasona 500 μ g	Budesónida 320 μ g	Budesónida 320 μ g
Segundo controlador (cada 12 h)	Salmeterol 500 μ g	Formoterol 9 μ g + Tiotropio 18 μ g	Formoterol 9 μ g
Tratamiento previo con biológico	No	Omalizumab 300 mg de 2013 a 2017	Omalizumab 150 mg por un año
Número de eosinófilos al ingreso	740	410	550
IgE (UI/mL)	96.6	232.8	86.3
Atopia (pruebas cutáneas positivas o IgE específica)	No	Sí	Sí
Uso de CEO de forma continua	No	No	No
ACT (puntos)	5	8	12
ACQ-5 (puntos)	4.8	3.4	2.0
SNOT-22 (puntos)	108	5	7
Exacerbaciones al inicio del tratamiento	10	5	7
Ciclos de CEO previo al inicio del tratamiento	0	5	3
FEV1 basal (%)	71	65	33

Tabla 2: Resultados a un año.

	Pacientes		
	1	2	3
ACT			
Basal	5	8	12
12 meses	25	22	14
ACQ-5			
Basal	4.8	3.4	2.4
12 meses	0.2	1.2	1.0
SNOT-22			
Basal	108	No aplicado	No aplicado
12 meses	5	–	–
FEV1 mL (%) prebroncodilatador			
Basal	2,750 (71)	3,390 (65)	1,140 (33)
12 meses	3,420 (99)	3,853 (90)	1,690 (57)
No. de exacerbaciones			
Basal	10	5	7
12 meses	0	0	1
No. ciclo de esteroides			
Basal	0	5	3
12 meses	0	0	1
Cuenta de eosinófilos en sangre periférica			
Basal	740	410	550
12 meses	10	20	10

ACT = *asthma control test*. ACQ-5 = *asthma control questionnaire-5*. SNOT-22 = cuestionario de síntomas nasosinusales-22. FEV1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

en mililitros y el porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1, del inglés) prebroncodilatador para evaluar el cambio.

Por último, se evaluó el conteo de eosinófilos en sangre de forma basal y a los 12 meses de iniciado el tratamiento con benralizumab para corroborar el efecto de depleción de eosinófilos asociado a benralizumab en los diferentes estudios clínicos de referencia.

RESULTADOS

Se incluyen en este reporte un total de tres pacientes con asma grave eosinofílica no controlada, quienes recibieron tratamiento con benralizumab 30 mg vía subcutánea cada cuatro semanas en las tres primeras dosis; para continuar la administración de 30 mg cada ocho semanas por un periodo de 12 meses. Las características clínicas de los pacientes aparecen en la *Tabla 1*. Parámetros evaluados. Se realizó una evaluación funcional pulmonar, clínica y de laboratorio a los 12 meses del tratamiento, que se presenta en la *Tabla 2*. Con respecto a la mejoría en el control del asma, todos los pacientes mostraron mejoría en el cuestionario ACT, en promedio se encontró una mejoría de 12 puntos en nuestros pacientes. Y al cabo de 12 meses, 66.7% (dos pacientes) de los pacientes mostraron un ACT \geq 20, es decir, bien controlados. Con respecto al cuestionario ACQ-5 a los 12 meses de

tratamiento comparado con sus basales, los pacientes presentaron en promedio una disminución en la puntuación de 2.73. De acuerdo con los estándares internacionales, en este cuestionario se requiere un cambio mínimo de 0.5 puntos para considerarlo estadísticamente significativo después de aplicar alguna variable, por lo que consideramos que todos nuestros pacientes evaluados con esta herramienta, presentaron un cambio importante a pesar de que sólo un paciente, quien corresponde a 33.4% se puede definir como bien controlado, como puede observarse en la *Tabla 2*. En cuanto a la eficacia de benralizumab para disminuir el número de exacerbaciones, observamos en promedio en los pacientes incluidos una reducción de las exacerbaciones de 95.2% con respecto a su basal y 66.7% de nuestros pacientes (dos pacientes) no presentaron ninguna exacerbación durante el año que estuvieron recibiendo tratamiento con benralizumab. Al igual que en las exacerbaciones, hubo una reducción en el porcentaje del uso de ciclos esteroides sistémicos en nuestros pacientes de 87.5% con respecto al uso antes del inicio del tratamiento y 66.7% de los pacientes estuvieron libres del uso de ciclos de esteroides sistémicos durante la administración de benralizumab en el año de tratamiento (*Tabla 2*). En cuanto a la función pulmonar, 100% de los pacientes tuvieron una mejoría notable en esta evaluación, en promedio los pacientes tuvieron una mejoría de 561 mL en el FEV1 prebroncodilatador a los 12 meses de tratamiento y

66.7% de los pacientes lograron obtener un FEV1 por arriba de 90% de su predicho de acuerdo con edad y sexo. Con respecto a los síntomas nasales el puntaje del paciente número uno en el cuestionario SNOT-22 tuvo una disminución en el puntaje de 103 puntos, lo que indica que los síntomas nasales de nuestro paciente prácticamente desaparecieron durante el año de tratamiento con benralizumab. A lo largo de los 12 meses de tratamiento con benralizumab ninguno de los pacientes presentó efectos adversos asociados a la aplicación del fármaco (locales ni sistémicos) o a la reducción de los niveles de eosinófilos, los cuáles a los 12 meses de tratamiento se encontraban prácticamente cercanos a cero como puede observarse en la [Tabla 2](#).

DISCUSIÓN

Los estudios clínicos de benralizumab SIROCCO;¹³ CALIMA;¹⁴ ZONDA¹⁵ y BORA¹⁶ han demostrado que benralizumab es efectivo y seguro en el tratamiento de los pacientes con asma grave eosinofílica no controlada. El presente estudio confirma en vida real que el uso de benralizumab reduce las exacerbaciones, mejora el control del asma, reduce el uso de esteroides sistémicos y mejora la función pulmonar en pacientes mexicanos.

Lo que se observa en los pacientes incluidos es que se logró una reducción de las exacerbaciones en 95.2%, lo que significa que es una reducción incluso más alta que la reportada en los estudios SIROCCO¹³ y CALIMA,¹⁴ donde la reducción de exacerbaciones fue de 42 y 36% al año.

Aunado a la reducción de las exacerbaciones hubo también una reducción en la necesidad de administrar esteroides orales en nuestros pacientes a lo largo del año, por lo que el uso de esteroides en estos pacientes se redujo en 87.5%, lo que significa que hemos disminuido las complicaciones a largo plazo asociadas al uso crónico de esteroides sistémicos en estos pacientes.

El incremento en el puntaje de los cuestionarios de control del asma ACT y ACQ-5 demostró que a los 12 meses de tratamiento con benralizumab, 66% de los pacientes alcanzaron el control y 33% (un paciente) mejoró su puntuación en más de 0.5, que es el mínimo necesario para evaluar la respuesta en el cuestionario ACQ-5.

Con respecto a la función pulmonar, hubo incremento en promedio del FEV1 prebroncodilatador de 561 mL, cantidad por arriba de la descrita en los estudios SIROCCO¹³ y CALIMA,¹⁴ donde se reportó un incremento de 159 y 112 mL respectivamente.

Sólo fue posible administrar el cuestionario SNOT-22 en un paciente, ya que era el único que además contaba con síntomas nasosinusales asociados a la patología de base, para evaluar la mejoría en los síntomas mencionados y calidad de vida en este cuestionario el porcentaje de cambio fue de 95%. Consideramos que esta herramienta

debe ser utilizada en todos los pacientes con asma y síntomas rinosinusales para establecer si los resultados aquí obtenidos son reproducibles.

Con respecto a la seguridad, después de la administración a lo largo de un año de benralizumab los pacientes reportados no experimentaron efectos adversos locales o sistémicos, por lo que consideramos que benralizumab fue bien tolerado. Hasta el momento de esta publicación no se han documentado efectos adversos asociados a la disminución de eosinófilos, datos que concuerdan con los estudios clínicos pivótales de benralizumab a largo plazo.¹⁵

Benralizumab además resultó ser efectivo incluso en los pacientes con atopia demostrada mediante pruebas cutáneas positivas.

Nuestro estudio tiene limitaciones relacionadas con la naturaleza del mismo como el tamaño pequeño de la muestra y la presencia de la pandemia COVID-19, que ha ocasionado acceso restringido a los pacientes para la toma de estudios de control intermedios; sin embargo, los resultados obtenidos en nuestros pacientes han sido muy satisfactorios.

CONCLUSIONES

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal contra IL-5R α que ha demostrado ser eficaz y seguro en el tratamiento de adultos con asma eosinofílica grave no controlada a pesar de utilizar CEI en dosis altas y un LABA. A diferencia de otros tratamientos dirigidos a la vía de la IL-5 utilizados para controlar el asma eosinofílica, benralizumab puede reducir la activación y diferenciación de eosinófilos y basófilos al evitar que la IL-5 se una a su receptor e induzca la apoptosis de estas células. La disminución de los eosinófilos en sangre se acompaña no sólo de una reducción significativa de las exacerbaciones del asma y del uso de CEO, sino también de una mejor función pulmonar, síntomas de asma, control del asma, especialmente en pacientes con un recuento de eosinófilos inicial ≥ 300 células/ μ L y una mayor incidencia de exacerbaciones previas. Estos resultados serán útiles para identificar a los pacientes con asma eosinofílica grave no controlada que responden con mayor eficacia al benralizumab. Benralizumab puede considerarse una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de pacientes con asma eosinofílica grave. También podría ser un posible tratamiento en otras enfermedades que involucren a los eosinófilos. Consideramos que la adecuada selección de pacientes podrá aportar mayor beneficio con el uso del biológico idóneo para cada fenotipo de asma.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a la Dra. Vania Trejo Uribe por su amplia y valiosa colaboración en la revisión de este artículo.

REFERENCIAS

1. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bachalier L et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's severe asthma research program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119 (2): 405-413.
2. Global Initiative for Asthma. *Global strategy for asthma management and prevention*. update 2020.
3. Howrylak JA, Moll M, Weiss ST, Raby BA, Wu W, Xing EP. Gene expression profiling of asthma phenotypes demonstrates molecular signatures of atopy and asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137 (5): 1390-1397.e6.
4. Hams E, Fallon PG. Innate type 2 cells and asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2012; 12 (4): 503-509.
5. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2008; 118 (11): 3546-3556.
6. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (4): 896-902.
7. Dávila-González I, Moreno-Benítez F, Quirce S. Benralizumab: a new approach for the treatment of severe eosinophilic asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2019; 29 (2): 84-93.
8. Pelaia C, Vatrella A, Bruni A, Terracciano R, Pelaia G. Benralizumab in the treatment of severe asthma: design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12: 619-628.
9. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res*. 2019; 20 (1): 179.
10. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM et al. MEDI-563 a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (6): 1344-1135.
11. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132 (5): 1086-1096.
12. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43: 343-373.
13. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388: 2115-2127.
14. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388: 2128-2141.
15. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017; 376: 2448-2458.
16. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019; 7: 46-59.



Artículo de revisión

Inmunoterapia intralinfática Intralymphatic immunotherapy

Gabriel Emmanuel Arce-Estrada,* Josué Arce-Estrada,†
Francisco Alberto Contreras-Verduzco,§ Sara Elva Espinosa-Padilla¶

* Alumno de Maestría en Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

† Médico interno, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.

§ Jefatura de Educación Médica Continua, Instituto Nacional de Pediatría.

¶ Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría.

Ciudad de México, México.

Citar como: Arce-Estrada GE, Arce-Estrada J, Contreras-Verduzco FA, Espinosa-Padilla SE. Inmunoterapia intralinfática. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (2): 43-50. <https://dx.doi.org/10.35366/109664>

RESUMEN

La inmunoterapia intralinfática consiste en la inyección en los ganglios linfáticos de cantidades mínimas de extractos de alérgenos y es una vía de administración más eficiente que las otras, debido a que los ganglios linfáticos son órganos linfoides secundarios y contienen una mayor cantidad de células presentadoras de antígenos, permitiendo reducir el número de inyecciones y la dosis del alérgeno y además contienen cantidades bajas de mastocitos y basófilos, lo que teóricamente hace que las reacciones de hipersensibilidad alérgica sean menos probables. Sin embargo, la inmunoterapia intralinfática tiene escasos estudios en la actualidad.

Palabras clave: desensibilización, inmunológica, inyección, intralinfática.

ABSTRACT

Intralymphatic immunotherapy consists of injecting minimal quantities of allergen extracts into the lymph nodes and is a more efficient route of administration than the others, since the lymph nodes are secondary lymphoid organs and contain a greater number of antigen-presenting cells. This allows to reduce the number of injections and the dose of the allergen and also contain low numbers of mast cells and basophils, which theoretically makes allergic hypersensitivity reactions less likely to occur. However, intralymphatic immunotherapy currently has few studies.

Keywords: desensitization, immunologic, injection, intralymphatic.

INTRODUCCIÓN

Importancia de las enfermedades alérgicas: las enfermedades alérgicas han incrementado su prevalencia en los últimos años, alcanzando proporciones epidémicas, ya que hasta 40% de la población con estilo de vida occidental las padece.¹⁻⁴

Inmunoterapia alérgeno-específica (ITAE)

El único tratamiento específico para las enfermedades alérgicas que confiere mejoría a largo plazo hoy en día es la inmunoterapia con alérgenos, ya que modifica la historia natural de la enfermedad y es la piedra angular en el tratamiento de niños alérgicos. Consiste en la administración

Recibido: 03/06/2022. Aceptado: 13/06/2022.

Correspondencia:

Sara Elva Espinosa-Padilla

E-mail: saraelvaespino@gmail.com



gradual de dosis crecientes del alérgeno responsable de los síntomas, de tal forma que se modifica la respuesta inmune a esta sustancia creando tolerancia.⁵⁻¹⁰

Años de investigación preclínica, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado de manera convincente que la inmunoterapia alérgeno-específica puede lograr una reducción significativa de los síntomas de los pacientes, mejorando la calidad de vida de las personas alérgicas, cambiando el curso de la enfermedad y reduciendo los costos a largo plazo y carga de alergias.¹¹⁻¹³

De hecho, desde el punto de vista de la salud pública, un dato importante es que la rinitis alérgica es un factor de riesgo para el asma y se ha demostrado que la inmunoterapia con alérgenos previene el desarrollo de asma en estos pacientes.^{14,15}

La ITAE modifica la respuesta inmune a través de la exposición repetida a largo plazo de dosis definidas de alérgenos; induce tolerancia periférica activando linfocitos T reguladores (T^{regs}) y en consecuencia suprime diferentes células proinflamatorias, como eosinófilos, mastocitos, basófilos y células plasmáticas productoras de IgE, modulando la producción de citocinas pro- y antiinflamatorias, así como la de anticuerpos.¹⁶

La inmunoterapia subcutánea (ITSC) y la inmunoterapia sublingual (ITSL) son las vías tradicionales de administración que se usan en México. La ITSC requiere la administración de hasta 100 inyecciones de una dilución del extracto alérgico durante un periodo de tres a cinco años, y se puede asociar con efectos adversos secundarios en grados variables.^{6,11,17,18}

Desde una perspectiva médica, la ITSC es superior al tratamiento sintomático, pero el cumplimiento del paciente se ve comprometido debido a la duración prolongada, las inyecciones frecuentes y el riesgo de efectos secundarios alérgicos, que incluyen anafilaxia y muerte.¹⁹⁻²¹

Entre otros inconvenientes de la ITSC destaca que el tejido subcutáneo contiene niveles bajos de células presentadoras de antígenos, lo que amerita el uso de altas dosis de alérgeno. El tejido subcutáneo tiene abundantes mastocitos y al usar dosis altas del alérgeno hay un mayor riesgo de reacciones alérgicas, además de que la mayor parte de la proteína inyectada drena al hígado donde se degrada y una proporción menor llega a los ganglios linfáticos.²²

En contraste, para la vía sublingual no son necesarias las inyecciones y su perfil de seguridad es mayor pero se requiere una dosis del extracto de alérgeno 30 a 50 veces mayor que la ITSC para lograr una efectividad similar, incrementando sus costos enormemente. Esto se debe a que la absorción del alérgeno es menor por esta vía y una parte es deglutida. Esto último se ha asociado con ciertas complicaciones como el desarrollo de esofagitis eosinofílica.²³⁻²⁵

Aun cuando ambos tipos de inmunoterapia mejoran la calidad de vida, sus desventajas hacen que hasta menos de 5% de los pacientes alérgicos elijan someterse a la inmunoterapia alérgeno-específica porque requiere de al menos 30 a 70 consultas médicas y las inyecciones subcutáneas se asocian con efectos adversos locales y sistémicos.^{11,23,26,27}

Inmunoterapia intralinfática (ITIL)

Actualmente se encuentra en investigación la inmunoterapia intralinfática (ITIL), que consiste en la inyección en los ganglios linfáticos de cantidades mínimas de los extractos de alérgenos y es una vía de administración de alérgenos más eficiente debido a que los ganglios linfáticos son órganos linfoides secundarios y contienen una mayor cantidad de células presentadoras de antígenos, permitiendo reducir el número de inyecciones y la dosis del alérgeno.^{6,28-30}

Un experimento con ratones demostró que los niveles de antígenos que alcanzaban los ganglios linfáticos después de la administración intralinfática eran 100 veces más altos

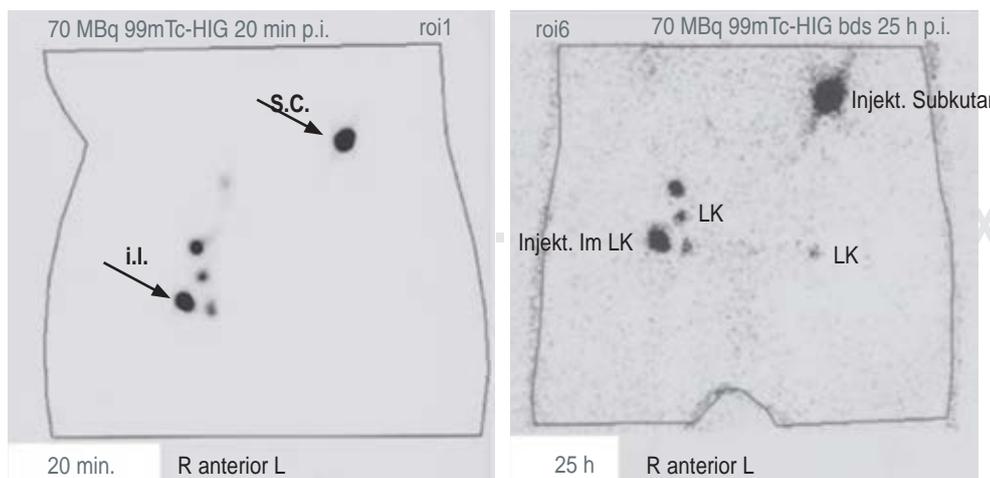


Figura 1:

Biodistribución de la IgG después de la administración intralinfática y subcutánea. Biodistribución de IgG humana marcada con 99mTC después de la inyección intralinfática (lado abdominal izquierdo) y subcutánea (lado abdominal derecho). El radiotrazado se realizó mediante imágenes gamma 20 min (panel izquierdo) y 25 h (panel derecho) después de la inyección. i.l. = inmunoterapia intralinfática; s.c. = inmunoterapia subcutánea.

Tomado y modificado de: Senti G, et al.²⁹

que los que llegaban después de la inyección subcutánea a la misma dosis.³¹

En otro experimento en humanos, se inyectó la misma dosis de proteína en un ganglio linfático y en el tejido subcutáneo. Después de 25 horas, el ganglio linfático objetivo y los ganglios adyacentes aún contenían una alta concentración de proteína, en contraste con los ganglios linfáticos de drenaje cercanos a la inyección subcutánea, que sólo tenían niveles bajos de proteínas 20 minutos y 25 horas después de la inyección (*Figura 1*).²⁹

Se sabe que basta con inocular en el tejido linfático secundario pequeñas cantidades (nanogramos) de un antígeno proteico para provocar respuestas inmunitarias potentes debido a que los ganglios linfáticos constituyen un entorno fuertemente inmunocompetente, en el que las células presentadoras de antígenos (como los macrófagos, células dendríticas y linfocitos B) están presentes en cantidades muy altas. Esto permite una presentación de antígenos y activación del sistema inmune muy eficiente, derivado del aumento en las posibilidades de interacción entre el antígeno y el linfocito T específico. En consecuencia, también es eficiente la señalización coestimuladora y los efectos transeúntes que finalmente conducen a la activación de los linfocitos T y B.^{22,29,32}

La ITIL libera aproximadamente 100 veces más alérgeno a los ganglios linfáticos que cualquier otra vía y requiere únicamente tres inyecciones prácticamente indoloras que se aplican guiadas por ultrasonido sin necesidad de anestesia, con dosis bajas del alérgeno en los ganglios linfáticos inguinales o cervicales con intervalos de un mes, de tal forma que el tratamiento entero es completado después de dos meses.^{5,6,10,31}

Mecanismos inmunológicos de la ITIL

ITIL tiene como objetivo mejorar la eficacia de ITAE mediante la administración de alérgenos específicos directamente en los órganos linfoides, basándose en el «concepto geográfico de inmunogenicidad» que establece que las respuestas inmunitarias pueden iniciarse sólo en órganos linfáticos secundarios, como los ganglios linfáticos.^{5,33,34}

Se ha demostrado que la ITIL estimula las respuestas inmunes antialérgicas y protectoras en los linfocitos B y T con una variedad de alérgenos.^{35,36}

La ITIL no polariza la respuesta al alérgeno, sino que genera respuestas Th₁, Th₂ y T_{reg} en general más fuertes.²⁹

Muchos estudios han indicado mecanismos inmunológicos similares en ITIL y en otros tipos de ITAE, como el aumento de IL-10 e IgG₄ específica de alérgeno, la inducción de células plasmáticas que no producen IgE, el aumento de linfocitos T_{reg} y la falta de respuesta a largo plazo de los linfocitos T al alérgeno.²²

También la ITIL mejora la eficiencia de la inmunización, induciendo respuestas de anticuerpos IgG_{2a} específicos de alérgenos de 10 a 20 veces más altas con sólo 0.1% de la dosis de alérgeno al ser comparada con la vía subcutánea. La ITIL ha mejorado la secreción de IL-2, interferón-gamma, IL-4 e IL-10 en comparación con ITSC en otro estudio y además, la ITIL generó respuestas más fuertes.³¹

Administración de la ITIL

En la mayoría de los estudios tradicionalmente se ha inculado la sustancia alérgica en los ganglios linfáticos de la región inguinal debido a su fácil acceso. Sin embargo, un estudio reportó que la ITIL puede ser administrada en los ganglios linfáticos cervicales. A pesar de la ubicación sensible, no se reportaron reacciones adversas locales o sistémicas graves.³⁷

Los ganglios linfáticos inguinales y cervicales se eligen como sitios de inyección de ITIL porque son superficiales y más accesibles.³³

Los ganglios linfáticos inguinales tienen un tamaño de 1 a 1.5 cm y pueden detectarse mediante ecografía como nódulos hipoeoicos y los alérgenos específicos se inyectan en su interior guiados por ultrasonido usando una aguja de calibre 28-G.³⁸

Pequeñas cantidades de inóculo permiten la competencia por el antígeno, que selecciona positivamente los linfocitos B de memoria de alta afinidad. Se postulan efectos similares para la afinidad y la funcionalidad de la respuesta de los linfocitos T.³⁹

Es bien sabido por la inmunología de vacunas que acortar el intervalo de tiempo de cuatro a dos semanas interfiere con la formación de linfocitos B de memoria y la maduración de afinidad, que requieren fases en las que sólo hay pequeñas cantidades de antígeno presentes en los ganglios linfáticos.⁴⁰

Un estudio mostró que cuatro inyecciones de un péptido con intervalos mensuales fueron toleradas con éxito, mientras que ocho inyecciones con intervalos de dos semanas no funcionaron. Además, se sabe que acortar el intervalo de tiempo entre inyecciones polariza la respuesta inmune hacia Th₂, lo que puede explicar por qué se ha observado que los síntomas empeoraban al acortar el intervalo entre las inyecciones.^{41,42}

Un metaanálisis demostró el beneficio a corto plazo en la puntuación combinada de síntomas para pacientes con rinoconjuntivitis alérgica y en el uso de medicamentos en el intervalo de inyección de cuatro semanas, pero no en el intervalo de dos semanas. Este hallazgo sugirió que el intervalo de dos semanas no fue suficiente para una respuesta inmunitaria adecuada. Las respuestas inmunitarias específicas de los alérgenos, incluida la formación de linfocitos B de memoria y la maduración de la afinidad, ne-

Tabla 1: Estudios sobre inmunoterapia intralinfática empleando extractos de alérgenos.

Título del estudio y año	Tipo de estudio	Extracto alérgico	Padecimiento alérgico	Grupo etario (n)
Intralymphatic immunotherapy with tyrosine-adsorbed allergens: a double-blind, placebo-controlled trial (2021) ⁴⁶	Ensayo clínico	DPT, DF, gato, perro (o sus mezclas) absorbidos con L-tirosina	Rinitis alérgica	Adultos (32)
Intralymphatic immunotherapy improves grass pollen allergic rhinoconjunctivitis: a 3-year randomized placebo-controlled trial (2021) ⁴⁷	Ensayo clínico	<i>Phleum pratense</i>	Rinoconjunctivitis alérgica	Adultos (36)
Intralymphatic immunotherapy for mountain cedar pollinosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (2020) ⁴⁸	Ensayo clínico	<i>Juniperus ashei</i>	Rinitis alérgica, rinoconjunctivitis alérgica	Adultos (21)
Sustained effects of intralymphatic pollen-specific immunotherapy on Japanese cedar pollinosis (2020) ⁴⁹	Ensayo clínico	<i>Cryptomeria japonica</i>	Rinitis alérgica	Adultos (18)
Intralymphatic immunotherapy in pollen-allergic young adults with rhinoconjunctivitis and mild asthma: a randomized trial (2020) ⁵⁰	Ensayo clínico	<i>Betula verrucosa</i> y <i>Phleum pratense</i>	Asma, rinoconjunctivitis alérgica	Adolescentes y adultos (30)
Clinical efficacy and safety of cervical intralymphatic immunotherapy for house dust mite allergic rhinitis: a pilot study (2019) ³⁷	Estudio de cohorte	Ácaros	Rinitis alérgica	Adultos (81)
Intralymphatic immunotherapy with 2 concomitant allergens, birch and grass: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (2018) ⁵¹	Ensayo clínico	<i>Betula verrucosa</i> y mezcla de 5 pastos (<i>Phleum pratense</i> , <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Lolium perenne</i> , <i>Poa pratense</i> , <i>Festuca pratense</i>)	Rinitis alérgica	Adultos (60)
Intralymphatic allergen immunotherapy against pollen allergy: a 3-year open follow-up study of 10 patients (2018) ⁵²	Ensayo clínico	<i>Betula verrucosa</i> y mezcla de 5 pastos (<i>Phleum pratense</i> , <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Lolium perenne</i> , <i>Poa pratense</i> , <i>Festuca pratense</i>)	Rinoconjunctivitis alérgica	Adultos (10)
Intralymphatic immunotherapy of pollen induced rhinoconjunctivitis: a double-blind placebo-controlled trial (2016) ⁵³	Ensayo clínico	<i>Betula verrucosa</i> y mezcla de 5 pastos (<i>Phleum pratense</i> , <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Lolium perenne</i> , <i>Poa pratense</i> , <i>Festuca pratense</i>), ambos absorbidos con hidróxido de aluminio	Rinoconjunctivitis alérgica	Adultos (36)
Intralymphatic immunotherapy induces allergen specific plasmablasts and increases tolerance to skin prick testing in a pilot study (2016) ⁵⁴	Estudio piloto abierto	<i>Phleum pratense</i>	Rinoconjunctivitis alérgica	Adultos (7)
ITIL is a similarly effective treatment of grass pollen induced rhinitis for patients with moderate/severe and mild symptoms (2016) ⁵⁵	Ensayo clínico	<i>Phleum pratense</i>	Rinitis alérgica	Adultos (36)

Continúa **Tabla 1: Estudios sobre inmunoterapia intralinfática empleando extractos de alérgenos.**

Título del estudio y año	Tipo de estudio	Extracto alérgico	Padecimiento alérgico	Grupo etario (n)
Three-injection intralymphatic immunotherapy in adolescents and young adults with grass pollen rhinoconjunctivitis (2016) ⁵⁶	Ensayo clínico	<i>Phleum pratense</i> absorbido con hidróxido de aluminio	Rinoconjunctivitis alérgica	Adolescentes y adultos (15)
Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis (2013) ³⁰	Estudio piloto abierto	<i>Betula verrucosa</i> y mezcla de 5 pastos (<i>Phleum pratense</i> , <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Lolium perenne</i> , <i>Poa pratense</i> , <i>Festuca pratense</i>) absorbidos con hidróxido de aluminio	Rinitis alérgica	Adultos (15)
Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? (2013) ⁴²	Ensayo clínico	<i>Phleum pratense</i> absorbido con hidróxido de aluminio	Rinoconjunctivitis alérgica	Adultos (43)
Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections (2012) ²⁸	Ensayo clínico	Proteína de fusión recombinante, no glucosidada MAT-Fel d 1 absorbida con hidróxido de aluminio	Rinitis alérgica, rinoconjunctivitis alérgica	Adultos (20)
Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: A randomized controlled trial (2008) ⁶	Ensayo clínico	Polen de <i>Phleum pratense</i> absorbido con hidróxido de aluminio	Asma, rinitis alérgica, rinoconjunctivitis alérgica	Adultos (112)

cesitan tiempo suficiente para desarrollarse después de que los alérgenos estén presentes en los folículos linfáticos.^{38,43}

Ventajas y desventajas de la ITIL

La ITSC y la ITSL se administran hasta por cinco años con un pobre apego al tratamiento y altas tasas de abandono. En contraste, la ITIL tiene como ventaja su corta duración (dos meses) y mayor adherencia al tratamiento, que es cercana a 100%. Esto es en parte debido a que la ITIL emplea sólo tres inyecciones lo que deriva en reducción de dosis y costos por concepto de compra de extractos de alérgenos.¹⁶

Una reducción en el número de vacunas también tendría un impacto socioeconómico directo, como menos días libres en la escuela y el trabajo. Por lo tanto, con el uso de la ITIL se logra reducir el uso de medicamentos, material hospitalario, estancia intrahospitalaria, consultas y costos en general.⁴⁴

Los efectos adversos se relacionan con la dosis del alérgeno y se espera que con la ITIL su incidencia sea menor, ya que esta vía requiere de dosis mínimas de la sustancia alérgica y además los ganglios linfáticos contienen cantidades bajas de mastocitos y basófilos, lo que teóricamente hace que las reacciones de hipersensibilidad alérgica sean menos probables. De hecho, se ha demostrado que la ITIL tiene menos eventos adversos que ITSC.^{6,22,44}

Otro de los efectos adversos esperados es el dolor derivado de las inyecciones pero se ha reportado que éstas son menos dolorosas que las punciones venosas.⁶

Por otro lado, un metaanálisis que incluyó 13 estudios, con 483 sujetos sobre rinoconjunctivitis alérgica, reportó que la ITIL tuvo más reacciones locales que el placebo, pero no hubo diferencias en los eventos adversos sistémicos. La ITIL también tuvo menos eventos adversos que la ITSC (RR 0.28, IC del 95%: 0.12 a 0.64, $p < 0.01$). También se evaluaron la anafilaxia y la muerte en un total de 989 inyecciones de ITIL (dos cohortes y 11 ensayos clínicos) y se observó que no hubo muertes pero se informaron dos eventos de anafilaxia (0.2%) empleando diferentes dosis de extractos de alérgenos acuosos no estandarizados, en sólo uno de los estudios.^{38,45}

En cuanto a la seguridad en los pacientes pediátricos, una revisión sistemática informó que al evaluar los eventos adversos de la inmunoterapia intralinfática para el manejo de patologías alérgicas, ningún estudio reportó reacciones moderadas o graves, sólo se informaron eventos adversos leves como comezón, urticaria, inflamación en sitio de inyección, estornudos y cansancio en las 24 horas posteriores a la inyección.¹⁶

Es importante mencionar que en sus inicios con la ITIL se emplearon dosis más altas de alérgenos y se reportaron escasos efectos adversos graves.⁴³

A pesar de que desde 2008 se realizó el primer ensayo clínico con ITIL, hay pocos estudios sobre el tema hasta la fecha. La escasez en las investigaciones sobre la ITIL se debe en parte a las nuevas regulaciones en las que actualmente se obliga a las empresas a registrar oficialmente sus extractos alergénicos (Tabla 1). Otra razón para la falta de interés de la industria farmacéutica puede ser que los nuevos métodos, como la inmunoterapia intralinfática, utilizan mucho menos extracto del alérgeno, resultando un inconveniente para las casas comerciales.^{6,18}

CONCLUSIÓN

Un método novedoso para la ITAE es la ITIL, que sólo requiere tres inyecciones con intervalos de cuatro semanas y se reduce la duración del tratamiento de tres años a dos meses. Además, es prácticamente indolora, factible y deriva en un mayor apego al tratamiento. Esta vía tiene la virtud de mejorar la seguridad, ya que cuenta con escasos efectos adversos y en caso de presentarse, son generalmente leves, ya que requiere dosis mínimas de la sustancia alergénica y el sitio de aplicación tiene escasas células causantes de reacciones adversas graves. Sin embargo, el número de ensayos clínicos es restringido y los estudios tienen limitaciones importantes como el bajo número de pacientes y la utilización de pocos extractos alérgenos. Es importante continuar una línea de investigación sobre la ITIL, ya que parece ser una vía muy prometedora y pudiera llegar a ser una alternativa de costo-efectividad.

AGRADECIMIENTOS

El alumno es beneficiario del programa de Becas Nacionales para Estudios de Postgrado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de 2022 a 2023.

REFERENCIAS

- Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116 (2): 377-383. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.017.
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368 (9537): 733-743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0. Erratum in: *Lancet*. 2007; 370 (9593): 1128.
- Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D; ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19 (2): 110-124. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00601.x.
- Bousquet J, Khailaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 Suppl 86: 8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
- Senti G, Kündig TM. Intralymphatic immunotherapy. *World Allergy Organ J*. 2015; 8 (1): 9. doi: 10.1186/s40413-014-0047-7.
- Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (46): 17908-17912. doi: 10.1073/pnas.0803725105.
- Jacobsen L, Wahn U, Bilo MB. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit -the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clin Transl Allergy*. 2012; 2: 8. doi: 10.1186/2045-7022-2-8.
- Frew AJ. Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (2 Suppl 2): S306-313. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.064.
- Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S et al. EAAI Allergen Immunotherapy User's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31 Suppl 25 (Suppl 25):1-101. doi: 10.1111/pai.13189.
- Cappella A, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2012; 8 (10): 1499-1512. doi: 10.4161/hv.21629.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102 (4 Pt 1):558-562. doi: 10.1016/S0091-6749(98)70271-4.
- Calderon MA, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bousquet J, Sheikh A, Frew A et al. EAAI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy*. 2012; 2 (1): 20. doi: 10.1186/2045-7022-2-20.
- Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136 (3): 556-568. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.047.
- Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007; 62 (8): 943-948. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x.
- Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wüstenberg EG. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136 (6): 1511-1516. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.038.
- Martínez OBL, Pedroza MÁ, Contreras VFA. Inmunoterapia intralinfática para el manejo de patologías alérgicas en el paciente pediátrico. Revisión sistemática de ensayos clínicos. *Alergia Asma Inmunol Pediatr*. 2021; 30 (1): 5-12. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/100111>
- Rangel-Garza L, Larenas-Linnemann D, Rodríguez-Pérez N, Ortega-Martell JA, Oyoqui-Flores JJ. La práctica clínica de la inmunoterapia con alérgenos en México según 277 alergólogos encuestados durante un curso trianual [The clinical practice of allergen immunotherapy in Mexico according to 277 allergists who were surveyed during a three-year AIT course]. *Rev Alerg Mex*. 2020; 67 (1): 1-8. Spanish. doi: 10.29262/ram.v67i1.644.
- Senti G, Freiburghaus AU, Larenas-Linnemann D, Hoffmann HJ, Patterson AM, Klimek L et al. Intralymphatic Immunotherapy: Update and Unmet Needs. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 178 (2): 141-149. doi: 10.1159/000493647.
- Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol*. 1987; 79 (4): 660-677. doi: 10.1016/S0091-6749(87)80164-1.

20. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, Hubbard JM, Baird-Warren IA, Bukantz SC. The Hymenoptera venom study. III: safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1990; 86 (5): 775-780. doi: 10.1016/s0091-6749(05)80182-4.
21. Stewart GE 2nd, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 90 (4 Pt 1): 567-578. doi: 10.1016/0091-6749(92)90129-p. PMID: 1401640.
22. Hellkvist L. Intralymphatic immunotherapy in allergic rhinitis - evaluating safety, efficacy and mechanisms. [Thesis for doctoral degree]. [Stockholm, Sweden]: Karolinska Institutet; 2020.
23. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127 (1 Suppl): S1-55. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.034. Epub 2010 Dec 3. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127 (3): 840.
24. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 2007 (1): CD001936. doi: 10.1002/14651858.CD001936.pub2.
25. Leatherman BD, Khalid A, Lee S, McMains K, Peltier J, Platt MP et al. Dosing of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015; 5 (9): 773-783. doi: 10.1002/alr.21561.
26. Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Breborowicz A, Cichocka-Jaroszk E, Emeryk A, Gawlik R et al. Sublingual immunotherapy (SLIT)--indications, mechanism, and efficacy: position paper prepared by the Section of Immunotherapy, Polish Society of Allergy. *Ann Agric Environ Med*. 2016; 23 (1): 44-53. doi: 10.5604/12321966.1196851.
27. Cox L, Calderon MA. Subcutaneous specific immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a review of treatment practices in the US and Europe. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26 (12): 2723-2733. doi: 10.1185/03007995.2010.528647.
28. Senti G, Cramer R, Kuster D, Johansen P, Martinez-Gomez JM, Graf N et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129 (5): 1290-1296. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.026.
29. Senti G, Johansen P, Kündig TM. Intralymphatic immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9 (6): 537-543. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283310ff7.
30. Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, Cardell LO. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (2): 412-420. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.056.
31. Martínez-Gómez JM, Johansen P, Erdmann I, Senti G, Cramer R, Kündig TM. Intralymphatic injections as a new administration route for allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009; 150 (1): 59-65. doi: 10.1159/000210381.
32. Nilsson BO, Svalander PC, Larsson A. Immunization of mice and rabbits by intrasplenic deposition of nanogram quantities of protein attached to Sepharose beads or nitrocellulose paper strips. *J Immunol Methods*. 1987; 99 (1): 67-75. doi: 10.1016/0022-1759(87)90033-0.
33. Von Moos S, Kündig TM, Senti G. Novel administration routes for allergen-specific immunotherapy: a review of intralymphatic and epicutaneous allergen-specific immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011; 31 (2): 391-406, xi. doi: 10.1016/j.iac.2011.02.012.
34. Zinkernagel RM, Ehl S, Aichele P, Oehen S, Kündig T, Hengartner H. Antigen localisation regulates immune responses in a dose- and time-dependent fashion: a geographical view of immune reactivity. *Immunol Rev*. 1997; 156: 199-209. doi: 10.1111/j.1600-065x.1997.tb00969.x.
35. Johansen P, Senti G, Martinez Gomez JM, Storni T, von Beust BR, Wüthrich B et al. Toll-like receptor ligands as adjuvants in allergen-specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35 (12): 1591-1598. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02384.x.
36. Johansen P, Senti G, Martínez Gómez JM, Wüthrich B, Bot A, Kündig TM. Heat denaturation, a simple method to improve the immunotherapeutic potential of allergens. *Eur J Immunol*. 2005; 35 (12): 3591-3598. doi: 10.1002/eji.200535076.
37. Wang K, Zheng R, Chen Y, Yu Q, Zhong H, Xiao P et al. Clinical efficacy and safety of cervical intralymphatic immunotherapy for house dust mite allergic rhinitis: a pilot study. *Am J Otolaryngol*. 2019; 40 (6): 102280. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.102280.
38. Hoang MP, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Snidvongs K. Intralymphatic immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2021; 59 (3): 236-244. doi: 10.4193/Rhin20.572.
39. Kedl RM, Kappler JW, Marrack P. Epitope dominance, competition and T cell affinity maturation. *Curr Opin Immunol*. 2003; 15 (1): 120-127. doi: 10.1016/s0952-7915(02)00009-2.
40. Siegrist CA. Vaccine immunology. In: Plotkin SA, editor. Vaccines. 6th edition. Philadelphia: Saunders; 2013. 14-32.
41. Patel D, Couroux P, Hickey P, Salapatek AM, Laidler P, Larché M et al. Fel d 1-derived peptide antigen desensitization shows a persistent treatment effect 1 year after the start of dosing: a randomized, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (1): 103-9.e1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.028.
42. Witten M, Malling HJ, Blom L, Poulsen BC, Poulsen LK. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132 (5): 1248-1252.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.033.
43. Kündig TM, Johansen P, Bachmann MF, Cardell LO, Senti G. Intralymphatic immunotherapy: time interval between injections is essential. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (3): 930-931. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.036.
44. Senti G, Kündig TM. Novel delivery routes for allergy immunotherapy: intralymphatic, epicutaneous, and intradermal. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016; 36 (1): 25-37. doi: 10.1016/j.iac.2015.08.006.
45. Lee SP, Choi SJ, Joe E, Lee SM, Lee MW, Shim JW et al. A pilot study of intralymphatic immunotherapy for house dust mite, cat, and dog allergies. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017; 9 (3): 272-277. doi: 10.4168/aaair.2017.9.3.272.
46. Park HJ, Kim SH, Shin YS, Park CH, Cho ES, Choi SJ et al. Intralymphatic immunotherapy with tyrosine-adsorbed allergens: a double-blind, placebo-controlled trial. *Respir Res*. 2021; 22 (1): 170. doi: 10.1186/s12931-021-01766-0.
47. Skaarup SH, Schmid JM, Skjold T, Graumann O, Hoffmann HJ. Intralymphatic immunotherapy improves grass pollen allergic rhinoconjunctivitis: A 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147 (3): 1011-1019. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.002.
48. Thompson CP, Silvers S, Shapiro MA. Intralymphatic immunotherapy for mountain cedar pollinosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 125 (3): 311-318.e2. doi: 10.1016/j.anaai.2020.04.030.
49. Terada T, Omura S, Kikuoka Y, Suzuki M, Inaka Y, Inui T et al. Sustained effects of intralymphatic pollen-specific immunotherapy on Japanese cedar pollinosis. *Rhinology*. 2020; 58 (3): 241-247. doi: 10.4193/Rhin19.301.
50. Konraden JR, Grundström J, Hellkvist L, Tran TAT, Andersson N, Gafvelin G, et al. Intralymphatic immunotherapy in pollen-allergic young adults with rhinoconjunctivitis and mild asthma: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145 (3): 1005-1007.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.017.
51. Hellkvist L, Hjalmarsson E, Kumlien Georén S, Karlsson A, Lundkvist K, Winqvist O et al. Intralymphatic immunotherapy with 2 concomitant allergens, birch and grass: A randomized, double-

- blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142 (4): 1338-1341.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.030.
52. Ahlbeck L, Ahlberg E, Nystrom U, Bjorkander J, Jenmalm MC. Intralymphatic allergen immunotherapy against pollen allergy: A 3-year open follow-up study of 10 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121 (5): 626-627. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.010.
53. Hylander T, Larsson O, Petersson-Westin U, Eriksson M, Kumlien Georén S, Winqvist O et al. Intralymphatic immunotherapy of pollen-induced rhinoconjunctivitis: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Res*. 2016; 17: 10. doi: 10.1186/s12931-016-0324-9.
54. Schmid JM, Nezam H, Madsen HH, Schmitz A, Hoffmann HJ. Intralymphatic immunotherapy induces allergen specific plasmablasts and increases tolerance to skin prick testing in a pilot study. *Clin Transl Allergy*. 2016; 6: 19. doi: 10.1186/s13601-016-0107-x.
55. Skaarup SH, Schmid JM, Skjold, T, Graumann O, Hoffmann HJ. ILIT is a similarly effective treatment of grass pollen induced rhinitis for patients with moderate/severe and mild symptoms. *Allergy*. 2016; 3: 94. Available in: <https://doi.org/10.1111/all.12970>
56. Patterson AM, Bonny AE, Shiels WE 2nd, Erwin EA. Three-injection intralymphatic immunotherapy in adolescents and young adults with grass pollen rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 116 (2): 168-170. doi: 10.1016/j.anai.2015.11.010.



Caso clínico

Síndrome de DRESS inducido por carbamazepina: una grave reacción de hipersensibilidad retardada

Carbamazepine-induced DRESS syndrome: a severe delayed hypersensitivity reaction

Dra. Ana Bolena Bonilla-Bustos,* Dra. Isabel Cristina Moribe-Quintero,† Dr. José Fernando Gómez-Urrego§

* Residente de Pediatría. Integrante del grupo de investigación GRINPED. ORCID: 0000-0003-3426-7590.

† Especialista en Alergología e Inmunología Pediátrica. Docente de Postgrado en Pediatría.

§ Pediatra. Coordinador del Postgrado de Pediatría. ORCID: 0000-0003-4708-7759.

Universidad Libre Seccional Cali. Colombia.

Citar como: Bonilla-Bustos AB, Moribe-Quintero IC, Gómez-Urrego JF. Síndrome de DRESS inducido por carbamazepina: una grave reacción de hipersensibilidad retardada. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (2): 51-57. <https://dx.doi.org/10.35366/109665>

RESUMEN

El síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se clasifica como una reacción de hipersensibilidad tipo IVb grave y potencialmente mortal, que se produce tras la exposición a fármacos, principalmente anticonvulsivos aromáticos, alopurinol y algunos agentes antimicrobianos. Su incidencia en niños no se conoce realmente, pero se estima en 1/1,000-10,000 pacientes expuestos al medicamento. La mortalidad está documentada en aproximadamente 10%. La patogénesis precisa del DRESS sigue sin estar clara, sin embargo, en los últimos años se ha postulado que es el resultado de la interacción de los siguientes factores: farmacogenéticos, infección o reactivación de determinados virus, principalmente herpes virus humano 6 y 7, citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr (VEB) e inmunológicos. La presentación clínica clásica incluye fiebre precedida de una erupción morbiliforme, alteraciones hematológicas y afectación de órganos internos. El órgano visceral más comúnmente implicado es el hígado. La aparición de los síntomas suele ser tardía, oscilando entre dos a ocho semanas después del inicio del tratamiento con el fármaco desencadenante. La suspensión inmediata del fármaco causante y el inicio de corticosteroides son el pilar en el tratamiento. Se describe el caso clínico de paciente femenino de 14 años con síndrome de DRESS inducido por carbamazepina evaluado con el Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Severas (RegiSCAR) como «caso probable» con dificultad para establecer su diagnóstico debido a la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas observadas; una vez que se logró su confirmación la evolución fue satisfactoria.

Palabras clave: síndrome de DRESS, carbamazepina, hipersensibilidad a medicamentos.

ABSTRACT

Drug reaction syndrome with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is classified as a severe and potentially life-threatening type IVb hypersensitivity reaction, which occurs after exposure to drugs mainly aromatic anticonvulsants, allopurinol and some antimicrobial agents. Its incidence in children is not really known, but is estimated at 1/1,000-10,000 patients exposed to the drug. Mortality is documented at approximately 10%. The precise pathogenesis of DRESS remains unclear, however, in recent years it has been postulated that it is the result of the interaction of the following factors: pharmacogenetic, infection or reactivation of certain viruses, mainly human herpes virus 6 and 7, cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr (EBV) and immunological. The classic clinical presentation includes fever preceded by a morbilliform rash, hematological alterations and internal organ involvement. The most common visceral organ involved is the liver. The onset of symptoms is usually delayed, ranging from two to eight weeks after initiation of treatment with the triggering drug. Immediate discontinuation of the offending drug and initiation of corticosteroids are the mainstay of treatment. We describe the clinical case of a 14-year-old female patient with carbamazepine-induced DRESS syndrome evaluated with the European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR) as a «probable case» with difficulty in establishing the diagnosis due to the heterogeneity of the clinical manifestations observed; once confirmation was achieved, the evolution was satisfactory.

Keywords: DRESS syndrome, carbamazepine, drug hypersensitivity.

Recibido: 12/04/2022. Aceptado: 24/05/2022.

Correspondencia:

Dra. Ana Bolena Bonilla-Bustos

E-mail: anabolenabonilla1102@outlook.es



INTRODUCCIÓN

El síndrome de DRESS (*Drug Rash Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), también conocido como síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos (DIHS, por sus siglas en inglés) y síndrome de hipersensibilidad multiorgánica retardada inducida por fármacos (DIDMOHS, por sus siglas en inglés), es una reacción de hipersensibilidad tipo IVb grave inducida por medicamentos, potencialmente mortal, que debido a la naturaleza inespecífica de los síntomas es difícil de diagnosticar.¹

Esta entidad fue descrita inicialmente en 1938 por Merritt y Putnam, en relación con las primeras administraciones de fenitoína como anticonvulsivante. En 1950 Chaiken y colaboradores informaron el caso de un paciente con erupción cutánea febril y hepatitis tratado con fenitoína y lo denominaron *dilantin sensitivity*. En 1959 Saltzstein y su equipo describieron una erupción cutánea asociada a poliadenopatías como un pseudolinfoma, debido a las semejanzas clínicas e histológicas con los linfomas.² Desde entonces se han reportado otros casos con diversas denominaciones, la mayoría hacen referencia al fármaco implicado, por ejemplo, síndrome por dapsona, síndrome por alopurinol, síndrome de hipersensibilidad a la fenitoína, síndrome del hombre rojo o síndrome parecido a la mononucleosis. Por último, en 1996 se adoptó de forma definitiva el acrónimo DRESS, propuesto por Jean-Claude Roujeau. La palabra *rush*, sugerida inicialmente para la R



Figura 1: Descamación fina por reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).



Figura 2: Compromiso mayor al 50% de la superficie corporal total.

en el acrónimo, se cambió posteriormente por *reaction* debido a sus diversas presentaciones cutáneas.³

PRESENTACIÓN DEL CASO

Adolescente femenino de 14 años con antecedente de epilepsia parcial compleja manejada con levetiracetam sin control adecuado de las crisis, por lo que se asocia al tratamiento carbamazepina (12 mg/kg/día). Cinco semanas después del inicio de su ingesta presenta erupción cutánea morbiliforme pruriginosa difusa, con descamación fina de inicio en región malar (*Figura 1*), progresión cefalocaudal que comprometía más del 50% de la superficie corporal total (SCT) (*Figura 2*), además de lesiones purpúricas en miembros inferiores (*Figura 3*), asociado a fiebre alta intermitente (40 °C), edema facial de predominio en región periorbitaria, hiperemia conjuntival, odinofagia y una adenopatía cervical anterior de aproximadamente 1 cm no dolorosa a la palpación. Inicialmente recibió manejo en casa con antihistamínicos sin mejoría clínica. Al octavo día es hospitalizada, siendo manejada con penicilina cristalina por sospecha de escarlatina, y ante progresión de los síntomas se considera reacción alérgica a betalactámicos, recibe una dosis de adrenalina intramuscular, difenhidramina, hidrocortisona y azitromicina sin obtener mejoría de sintomatología.

La *Tabla 1* muestra los resultados de laboratorio en los que se evidencia reactantes de fase aguda elevados, anomalías hematológicas dadas por leucocitosis, eosinofilia,



Figura 3: Lesiones purpúricas.

linfocitosis, compromiso hepático (elevación de aminotransferasas, aumento de la gamma-glutamil transferasa e hiperbilirrubinemia directa), pruebas serológicas para citomegalovirus, virus Epstein-Bar y hemocultivos negativos.

Es valorada por dermatología y alergología pediátrica considerando probable reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos asociado al consumo de carbamazepina, con puntaje de RegiSCAR de 5 puntos (caso probable), ante lo que se suspende tratamiento con carbamazepina y se inicia prednisolona, hidroxicina y emoliente corporal. La biopsia de piel reporta hiperplasia epidérmica con espongirosis y exocitosis de linfocitos, a nivel de la dermis se reconoce infiltrado inflamatorio mononuclear difuso con abundantes polimorfonucleares eosinófilos y extravasación eritrocitaria sugestiva de síndrome de DRESS.

Paciente con evolución clínica satisfactoria, con resolución casi completa de las lesiones dérmicas en el transcurso de las primeras 72 horas, por lo que se da egreso con prednisona en esquema de reducción gradual y levetiracetam (25 mg/kg/d), aún con discreta elevación de enzimas hepáticas y eosinofilia que se normalizaron por completo 15 días después. Se dio orden para reclamar resultados de serologías para herpes virus 6 y 7 ambulatorio, los cuales fueron negativos.

DISCUSIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se definen como cualquier efecto nocivo o no deseado que surge tras la administración de una dosis medicamentosa normalmente utilizada en pacientes para la profilaxis, el diagnóstico y/o el tratamiento de las enfermedades o para

la modificación de una función biológica. Se estima que más de 70% de la población puede verse afectada por una RAM. En pediatría, la prevalencia representa menos de 0.6%.⁴⁻⁶

El síndrome de DRESS es una reacción medicamentosa grave que se produce tras la exposición a diversos fármacos, los más frecuentemente asociados son los anticonvulsivos aromáticos (35%), el alopurinol (18%) y la dapsona (12%). No obstante, existen varios informes de DRESS inducido por agentes antimicrobianos, incluyendo vancomicina, sulfonamidas, betalactámicos, minociclina y medicamentos antivirales.⁷

La incidencia de este síndrome no se conoce realmente, pero se estima en 1/1,000-10,000 pacientes expuestos al medicamento.^{8,9} La prevalencia oscila entre 2.18 y 9.63 casos por cada 100,000 pacientes hospitalizados.¹⁰

La patogénesis precisa del DRESS sigue sin estar clara; sin embargo, en los últimos años se han producido importantes avances que permiten comprender mejor sus mecanismos fisiopatológicos. Se han postulado la interacción de los siguientes factores:

Farmacogenética: entre las hipótesis fisiopatológicas, se ha encontrado que alelos HLA específicos predisponen al DRESS y a otras formas de DHR de tipo retardado de ciertos medicamentos y en determinadas poblaciones. Así, el HLA B*5801 se asocia a los DRESS por alopurinol en la etnia china Han, tailandesa y coreana y sus descendientes, especialmente si existe una enfermedad renal crónica, pero

Tabla 1: Evolución de las pruebas de laboratorio.

Parámetro	Ingreso	Día 3	Día 5	Egreso
Hb (g/dL)	14.90	13.20	14.40	13.70
Plaquetas (10 ³ /μL)	201	238	349	378
Leucocitos (10 ³ /μL)	12.84	12.22	19.33	10.02
Neutrófilos (10 ³ /μL)	5.12	6.86	7.88	7.42
Linfocitos (10 ³ /μL)	4.42	3.51	5.02	5.30
Eosinófilos (10 ³ /μL)	1.43	1.05	4.69	4.60
PCR (mg/dL)	126			
Urea (mg/dL)	6.16			
Creatinina (mg/dL)	0.60			
TGO (UI/L)	155	65	31.70	
TGP (UI/L)	244	341	173	
CMV IgM	Negativo			
CMV IgG	Positivo			
Epstein-Barr IgM	Negativo			
Epstein-Barr IgG	Negativo			
HHV-6	Negativo			
HHV-7	Negativo			
Hemocultivo	Negativo a los 5 días de incubación			

Hb = hemoglobina. PCR = proteína C reactiva. TGO = transaminasa glutámico-oxalacética. TGP = transaminasa glutámico-pirúvica. CMV = citomegalovirus. HHV-6 = herpes virus 6. HHV-7 = herpes virus 7.

esta asociación no se observa en los japoneses.¹¹ Asimismo, el HLA*31:01HL y HLA B*5701 se asocian a los DRESS por carbamazepina y abacavir, respectivamente.¹² Dado que el cribado de HLA previene totalmente la enfermedad y es costo-efectivo, la administración de alimentos y medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) recomienda su realización preterapéutica en poblaciones de riesgo identificadas con medicamentos específicos en los que diferentes estudios han demostrado su utilidad y rendimiento. Esto es muy relevante desde el punto de vista clínico porque, por primera vez, existe la posibilidad de prevenir los casos de DRESS mediante pruebas de laboratorio.¹³

Otro mecanismo subyacente descrito incluye polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de determinados fármacos (CYP450, N-acetiltransferasa), los cuales pueden conducir a una actividad reducida y a un aumento de los metabolitos activos de los fármacos e inducir una respuesta inmunitaria secundaria.¹⁴ Los medicamentos más estudiados inductores del síndrome de DRESS son los anticonvulsivantes aromáticos, los defectos en la detoxificación de los metabolitos tóxicos del óxido de areno son factores clave y proporcionarían una explicación para la reactividad cruzada que existe entre la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital, que ha sido bien documentada tanto *in vivo* como *in vitro*.¹⁵

Asociación con reactivaciones virales: dentro de la patogénesis de este síndrome se ha descrito el papel de la infección o reactivación de los herpes virus y la respuesta inmunitaria del huésped contra éstos, principalmente HHV-6 y HHV-7, siendo también descritos casos por Epstein-Barr y citomegalovirus, los cuales estarían implicados en las manifestaciones sistémicas del síndrome de DRESS. En consecuencia, se han propuesto dos hipótesis: una respuesta inmunitaria dirigida contra el fármaco, con una reactivación viral secundaria a una tormenta citocínica, o una reactivación viral precoz con una fuerte reacción inmunitaria antiviral que podría ser grave sólo en personas genéticamente susceptibles. Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar la relación de los virus y del sistema inmune en este síndrome.^{16,17}

Fenómeno inmunológico: disminución de niveles en plasma de inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) y de linfocitos B. Además, hay una proliferación de células T de memoria que pueden reaccionar de forma cruzada tanto con los fármacos como con algunos virus.¹⁸ Se ha comprobado la elevación de citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en el síndrome de DRESS, incluso antes de la reactivación del HHV-6.¹⁹

La aparición de los síntomas suele ser tardía, entre dos a ocho semanas después del inicio del fármaco desentendado. El intervalo se acorta en caso de reexposición al

medicamento, presentándose de horas a días. En general, la evolución del síndrome de DRESS suele ser favorable tras la suspensión del medicamento implicado durante al menos dos semanas; no obstante, los síntomas pueden prolongarse varios meses por diversos factores, complicándose con la aparición de manifestaciones autoinmunes.⁷

La presentación clínica clásica es fiebre superior a 38 °C en 90% de los pacientes, que puede estar precedida de una erupción morbiliforme hasta de dos semanas, generalmente pruriginosa, la cual suele presentarse en más del 50% de la superficie corporal total, con una distribución cefalocaudal.² En algunos casos puede acontecer un eritema difuso confluyente e incluir lesiones purpúricas, vesículas, pústulas o bullas.²⁰ De no suspender el fármaco causal, la erupción puede evolucionar a eritrodermia o dermatitis exfoliativa.²¹

En la mayoría de los pacientes se observa edema facial que suele aparecer en la región periorbitaria y mediofacial, de características simétricas y persistentes; sin embargo, hasta 25% puede presentar edema generalizado.²

La afectación de las mucosas es leve (queilitis, erosiones orales o amigdalitis), está presente hasta en 50% de los casos, usualmente afecta a un solo sitio, con mayor frecuencia la boca o la faringe, y en 15% de los pacientes puede comprometer más de una membrana mucosa.⁷

La gravedad del síndrome de DRESS depende de la afectación de órganos internos y se produce en 85-96% de los pacientes, y entre 50-60% de los casos tendrá compromiso de dos o más órganos.^{22,23} El órgano visceral más comúnmente implicado es el hígado. Las características de la afección hepática van desde una elevación leve de las aminotransferasas y hepatitis moderada hasta hepatitis fulminante y necrosis hepática con necesidad de un trasplante hepático.²⁴ Otras manifestaciones sistémicas notificadas en menor proporción son nefritis intersticial, neumonitis intersticial y carditis.^{2,25}

Otras características comunes descritas son las linfadenopatías que se observan en 30-60% de los pacientes, por lo general difusas y dolorosas que se resuelven gradualmente.^{8,26} Las anomalías hematológicas son típicas, encontrando leucocitosis, eosinofilia definida como un recuento absoluto de eosinófilos ($> 700/\text{mm}^3$), la cual se estima que está presente en 60-70% de los casos de DRESS, linfocitosis o linfocitopenia, presencia de linfocitos atípicos, trombocitopenia y anemia.^{7,27}

Las manifestaciones autoinmunes rara vez se observan en la fase aguda, presentándose con mayor frecuencia como secuelas a largo plazo y afectando predominantemente a la tiroides, dando lugar a tiroiditis o al síndrome del eutiroides enfermo. El compromiso pancreático incluye pancreatitis y diabetes mellitus de tipo 1 que puede desarrollarse entre tres a 10 meses después del inicio del síndrome de DRESS. La mortalidad oscila alrededor de 10%.²

El diagnóstico de este cuadro es difícil. Se han propuesto a través de los años diferentes sistemas de puntuación para ayudar a los médicos a confirmar o excluir el síndrome de DRESS, basados en la clínica cutánea, las alteraciones hematológicas y el compromiso sistémico.²¹ El más ampliamente aceptado es el Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Severas (RegiSCAR), el cual ha clasificado los casos de probable DRESS en «excluido», «posible», «probable» y «definitivo», de acuerdo con el número de criterios diagnósticos cumplidos (Tabla 2).⁷

No es necesario realizar una biopsia de piel para confirmar el diagnóstico de DRESS, ya que los hallazgos histológicos son variables, evolutivos y no patognomónicos. Se observa con frecuencia varios patrones inflamatorios asociados en una sola biopsia que incluyen: dermatitis de la interfase con afectación de los anexos cutáneos, disqueratosis, exocitosis linfocítica, espongiosis y presencia de polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos en 42 y 20%, respectivamente, del infiltrado dérmico.²⁸

Dentro de los diagnósticos diferenciales debe considerarse otras reacciones cutáneas medicamentosas como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y eritrodermia (dermatitis exfoliativa), infecciones bacterianas y virales (Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus B19, parvovirus 6, escarlatina, mononucleosis infecciosa, sarampión, VHS, HIV, virus de hepatitis A y B, enterovirus, entre otros).^{3,16,27} Otras condiciones a tener en cuenta son las enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Kawasaki y lupus eritematoso cutáneo agudo, síndromes hipereosinofílicos, síndrome de Sézary, leucemia y linfoma angioinmunoblástico de células T.²⁹

La conducta terapéutica más importante en el síndrome de DRESS es el reconocimiento temprano y la suspensión del fármaco sospechoso.⁸ Siempre que sea posible, se le debe preguntar al paciente y/o a sus familiares detalles de todos los fármacos tomados (incluyendo la cronología de la ingesta del fármaco, la dosis y la indicación). En caso de duda frente a pacientes con numerosos tratamientos farmacológicos, deberá interrumpirse el conjunto de los medicamentos potencialmente implicados, ya que el retiro tardío está asociado a una pobre recuperación.¹⁶

El tratamiento está condicionado por la gravedad del síndrome de DRESS. La administración temprana de corticosteroides sistémicos es la terapia más recomendada y la que mejores resultados clínicos y de laboratorio proporciona. Se debe iniciar con prednisona (1.0 mg/kg/día) o su equivalente hasta remisión y reducir gradualmente durante 3-6 meses después de la estabilización clínica y de esta forma se evitan recaídas.^{16,30} El manejo sintomático se realiza mediante la administración de emolientes, antipiréticos, hidratación, esteroides tópicos y soporte nutricional. El traslado a un servicio de alergología y dermatología

pediátrica facilita los cuidados cutáneos y la evaluación de la gravedad clínica.³¹

En las formas graves con compromiso visceral significativo y en los casos en que no se observa mejoría o exacerbación de los síntomas con corticosteroides orales se justifica la administración de vía intravenosa (metilprednisolona 30 mg/kg/día durante 3 días), con control estricto de la función renal y hepática del paciente. En el escenario de recaídas tras la interrupción de los corticosteroides, sin respuesta al manejo con éstos o corticodependencia se puede asociar a la corticoterapia inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg en 5 días).³²

Se han propuesto inmunosupresores como la ciclosporina, plasmáferesis, ciclofosfamida, interferones, micofenolato y rituximab, con potenciales beneficios como

Tabla 2: Sistema de puntuación RegiSCAR para el síndrome de DRESS.

Manifestación clínica/ laboratorio	No	Sí	Se desconoce
Fiebre (≥ 38.5 °C)	-1	0	-1
Adenopatías (≥ 2 regiones; > 1 cm)	0	1	0
Linfocitos atípicos circulantes	0	1	0
Hipereosinofilia periférica	0	0	0
0.7-1.499 $\times 10^9/L$ o 10-19.9%*	1		
$\geq 1.5 \times 10^9/L$ o $\geq 20\%$ *	2		
Afectación cutánea			
Extensión de erupción cutánea > 50% ASC	0	1	0
Erupción cutánea indicativa de DRESS**	-1	1	0
Biopsia indicativa de DRESS	-1	0	0
Afectación de órganos internos***	0	0	0
Uno	1		
Dos o más	2		
Resolución en ≥ 15 días	-1	0	-1
Analítica negativa para al menos tres de los siguientes (y ninguno positivo): 1) anticuerpos antinucleares; 2) hemocultivos; 3) serología HAV/HBV/HCV y 4) serología para <i>Chlamydia</i> y <i>Mycoplasma</i>	0	1	0

Puntaje: < 2 = no; 2-3 = posible; 4-5 = probable; > 5 = definitivo.

RegiSCAR = Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Severas. DRESS = reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos. ASC = área de superficie corporal. HAV = hepatitis A. HBV = hepatitis B. HCV = hepatitis C.

* Si leucocitos < $4 \times 10^9/L$.

** Dos de los siguientes como mínimo: edema, infiltración, púrpura, descamación.

*** Hígado, riñón, pulmón, músculo/corazón, páncreas u otro órgano y después de descartar otras.

Modificado de: Kardaun SH et al.⁷

lo demuestran diferentes casos descritos en la literatura, entre éstos destaca un caso de DRESS reportado por Laban y colaboradores, en el cual el paciente era corticorresistente asociado a nefritis intersticial aguda y quien se trató exitosamente con ciclofosfamida oral por seis meses.^{16,31,33}

El seguimiento de los pacientes con síndrome de DRESS es determinante. Posterior a su recuperación pueden tener un mayor riesgo de reacción, incluso a medicamentos no relacionados, por lo que debe administrarse sólo tratamientos farmacológicos que sean estrictamente necesarios en el paciente.²⁷

CONCLUSIÓN

El síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es una reacción de hipersensibilidad tipo IVb grave y potencialmente mortal que se ha relacionado con numerosos fármacos, por lo que es de suma importancia realizar un diagnóstico temprano, el cual es difícil debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones.

Por lo general es definido por la triada clínica de fiebre, exantema y afectación multiorgánica. Al ser un cuadro sindrómico con presentación variable es fundamental realizar una historia clínica detallada, examen físico e historia farmacológica completa y así brindar un abordaje terapéutico integral y evitar la aparición de complicaciones severas.

REFERENCIAS

- Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavaneae A, Elyasi S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 77 (3): 275-289.
- Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68 (5): 693.e1-14; quiz 706-708.
- Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*. 1996; 15 (4): 250-257.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al. International Consensus on Drug Allergy. *Allergy*. 2014; 69 (4): 420-437.
- Porto Arceo JA. Reacciones adversas a medicamentos. Generalidades. Criterios de derivación. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019; 2: 285-295.
- de Pediatría SA, Subcomisiones C. Reacciones alérgicas a betalactámicos en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117 (Supl 1): S24-S36.
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013; 169 (5): 1071-1080.
- Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011; 124 (7): 588-597.
- Girelli F, Bernardi S, Gardelli L, Bassi B, Parente G, Dubini A et al. A New case of DRESS syndrome induced by sulfasalazine and triggered by amoxicillin. *Case Rep Rheumatol*. 2013; 2013: 409152.
- Burlui A, Cardoneanu A, Macovei L, Rezus E. When rheumatoid arthritis also affects the skin (PART IV: Drug-related adverse reactions and other cutaneous changes). *Rev Med Chir Soc Med Nat*. 2020; 124 (3): 72-81.
- Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH et al. Controversies in drug allergy: testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143 (1): 66-73.
- Yun J, Adam J, Yerly D, Pichler WJ. Human leukocyte antigens (HLA) associated drug hypersensitivity: consequences of drug binding to HLA. *Allergy*. 2012; 67 (11): 1338-1346.
- Lanz J, Bavinck JNB, Westhuis M, Quint KD, Harwood CA, Nasir S et al. Aggressive squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *JAMA Dermatol*. 2019; 155 (1): 66-71.
- Pavlos R, White KD, Wanjalla C, Mallal SA, Phillips EJ. Severe delayed drug reactions: role of genetics and viral infections. *Immunol Allergy Clin*. 2017; 37 (4): 785-815.
- Pirmohamed M, Graham A, Roberts P, Smith D, Chadwick D, Breckenridge AM et al. Carbamazepine hypersensitivity: assessment of clinical and *in vitro* chemical cross reactivity with phenytoin and oxcarbazepine. *Br J Clin Pharmacol*. 1991; 32 (6): 741-749.
- Descamps V, Ben Said B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol*. 2010; 137 (11): 703-708.
- Hamm RL. Drug-hypersensitivity syndrome: diagnosis and treatment. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2011; 3 (4): 77-81.
- Santiago F, Goncalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis*. 2010; 62 (1): 47-53.
- Yoshikawa T, Fujita A, Yagami A, Suzuki K, Matsunaga K, Ihira M et al. Human herpesvirus 6 reactivation and inflammatory cytokine production in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Clin Virol*. 2006; 37: S92-S96.
- Swanson L, Colven RM. Approach to the patient with a suspected cutaneous adverse drug reaction. *Med Clin*. 2015; 99 (6): 1337-1348.
- Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N et al. Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment, and prevention of DRESS syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020; 30 (4): 229-253.
- Lin IC, Yang HC, Strong C, Yang CW, Cho YT, Chen KL et al. Liver injury in patients with DRESS: a clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72 (6): 984-991.
- Mennicke M, Zawodniak A, Keller M, Wilkens L, Yawalkar N, Stickel F et al. Fulminant liver failure after vancomycin in a sulfasalazine induced DRESS syndrome: fatal recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2009; 9 (9): 2197-2202.
- Kumari R, Timshina D, Thappa D. Drug hypersensitivity syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011; 77 (1): 7-15.
- Watanabe H. Recent advances in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Immunol Res*. 2018; 5163129.
- Gentile I, Talamo M, Borgia G. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review. *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 49.
- Kato M, Kano Y, Sato Y, Shiohara T. Severe agranulocytosis in two patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96 (6): 842-843.
- Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Wechsler J, de Feraudy S, Duong TA et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol*. 2015; 173 (1): 50-58.

29. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (17): e927-e999.
30. Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, Quintana L, Shabaka A, Rodriguez E et al. Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13 (12): 1851-1858.
31. Londoño-Arcila HF, Guerra-Pabón MA, Hernández-Revelo CD, Hoyos-Samboni DF, Jiménez-Orrego KV. Anticonvulsivantes inducen síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con falla hepática fulminante. *Rev Fac Med*. 2017; 65 (1): 165-168.
32. Joly P, Janela B, Tetart F, Rogez S, Picard D, D'Incan M et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol*. 2012; 148 (4): 543-544.
33. Laban E, Hainaut-Wierzbicka E, Pourreau F, Yacoub M, Sztermer E, Guillet G et al. Cyclophosphamide therapy for corticoreistant drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in a patient with severe kidney and eye involvement and Epstein-Barr virus reactivation. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55 (3): e11-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.10.054.

Conflicto de intereses: declaramos que este artículo es inédito y no ha sido publicado anteriormente en otros medios electrónicos o impresos. Los autores del artículo declaran que no tienen conflicto de intereses.

Consideraciones éticas: para la realización de este reporte de caso se cuenta con el consentimiento informado.

Fuente de financiamiento: este trabajo no presenta financiación externa.



Caso clínico

Urticaria crónica espontánea en población pediátrica: reporte de dos casos tratados con omalizumab

Chronic spontaneous urticaria in children: report of two cases

Saraid Cerda-Reyes,* Rosa Isela Campos-Gutiérrez,* Nidia Karen Castellón-Benavides,*
Juan Gabriel Maldonado-Hernández,* Mónica Rodríguez-González†

* Servicio de Alergia, Unidad de Especialidades Médicas, Secretaría de la Defensa Nacional. Naucalpan, Estado de México.

† Hospital Español. Ciudad de México, México.

Citar como: Cerda-Reyes S, Campos-Gutiérrez RI, Castellón-Benavides NK, Maldonado-Hernández JG, Rodríguez-González M. Urticaria crónica espontánea en población pediátrica: reporte de dos casos tratados con omalizumab. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (2): 58-60. <https://dx.doi.org/10.35366/109666>

RESUMEN

Introducción: la urticaria se caracteriza por la presencia de habones pruriginosos con o sin angioedema y representa un motivo de consulta frecuente del paciente pediátrico. Cuando persiste por más de seis semanas o recurre a pesar del tratamiento, se considera urticaria crónica y debe abordarse y tratarse de forma sistematizada para determinar si se trata de urticaria crónica inducible o espontánea (UCE).

Reporte de casos: se presentan dos casos de pacientes pediátricos con diagnóstico de UCE, en quienes se realizó el abordaje de forma escalonada hasta requerir manejo con agente biotecnológico (omalizumab), tras lo que se logró óptimo control. **Conclusiones:** la UCE en población pediátrica es una entidad clínica que debe reconocerse en los distintos niveles de atención para lograr el óptimo abordaje y manejo terapéutico adecuado de los pacientes.

Palabras clave: urticaria, angioedema, endotipo.

ABSTRACT

Introduction: urticaria is the presences of itching wheals with or without angioedema and is one frequent reason for seeking medical attention for the pediatric patient. When it lasts for more than six weeks or persists despite treatment, it is classified as chronic urticaria and should be addressed and treated in a systematic way to determine whether it is triggered by inducible elicitors or as chronic spontaneous urticaria (CSU). **Cases report:** we present two cases of pediatric patients with CSU in whom the approach was performed in a systematic manner until requiring management with the biological agent (omalizumab), after which optimal control was achieved. **Conclusions:** CSU in the pediatric patient is a clinical entity that must be recognized at all different levels of healthcare to achieve the optimal approach and adequate therapeutic management of patients.

Keywords: urticaria, angioedema, endotype.

INTRODUCCIÓN

La urticaria crónica espontánea (UCE) se caracteriza por la presencia de habones pruriginosos con o sin angioedema con una duración mayor de seis semanas sin un desencadenante o agravante externo. Se estima que la prevalencia global es de 0.5 a 1.0% de la población general y que es tan común tanto en adultos como en población pediátrica.¹

La espontaneidad o ausencia de agentes causales evidentes (que hace referencia a su nombre) hace también difícil su entendimiento tanto para el médico como para el paciente. El diagnóstico es clínico y se ha avalado el uso de escalas clínicas para medir tanto la gravedad (UAS, por sus siglas en inglés *Urticaria Activity Score*) como la respuesta al tratamiento (UCT, por sus siglas en inglés *Urticaria Control Test*). Los exámenes paraclínicos orientan hacia el endotipo de la UCE en autoinmunidad tipo I (autoalergia) o autoinmunidad

Recibido: 03/01/2022. Aceptado: 21/01/2022.

Correspondencia:

Saraid Cerda-Reyes

E-mail: saraid23@yahoo.com.mx



II (IIb), donde se destaca el papel de la inmunoglobulina E (IgE) o de la inmunoglobulina G (IgG) como mediadores de la activación de la célula cebada, respectivamente.²

El tratamiento inicial es sintomático con antihistamínico no sedante y se recomienda escalar la dosis y considerar el uso de agentes inmunomoduladores o inmunosupresores hasta lograr el óptimo control.³ A continuación se describen los casos de dos pacientes pediátricos con diagnóstico de UCE, en quienes el abordaje escalonado representó la clave clínica exitosa para lograr el óptimo control de la condición clínica.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Caso clínico 1

Masculino escolar de siete años de edad. Antecedente de vasculitis por inmunoglobulina A (sólo afección cutánea) a los seis años de edad, manejado con ciclo corto de esteroide sistémico con inducción a remisión y sin complicaciones. Niega antecedentes de enfermedad alérgica. Acude por presentar dermatosis generalizada que afecta distintos segmentos corporales (cara, miembros superiores e inferiores), caracterizada por habones con base eritematosa, halo reflejo, prurito intenso, sin predominio de horario, sin desencadenantes aparentes (*Figura 1*). Manejo con antihistamínico no sedante (dosis doble de la dosis habitual cada 24 horas) y ciclo corto de esteroide sistémico (prednisona 1 mg/kg/día) con mejoría parcial. A las 10 semanas de evolución se realiza abordaje bioquímico: se descartan procesos infecciosos, así como marcadores de autoinmunidad: anticuerpos antinu-



Figura 1: Caso clínico 1. Lesiones cutáneas edematosas, sobreelevadas, de contornos delimitados y con un halo eritematoso, desaparecen a la digitopresión, compatibles con urticaria. Los padres proporcionaron autorización para fines de publicación y los niños aceptaron.

Tabla 1: Resultados de laboratorio del caso 1 y 2.

Parámetro	Caso 1 (febrero 2017)	Caso 2 (junio 2016)
HB (mg/dL)	15.60	13.10
Hto	48.40%	39.5%
Leucocitos (cél.)	7,730	7,540
Linfocitos (cél.)	2,800	3,950
Neutrófilos (cél.)	4,160	2,670
Basófilos (cél.)	50	30
Eosinófilos (cél.)	200	110
Plaquetas (cél.)	250,000	338,000
Urocultivo	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Exudado faríngeo	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Coproparasitoscópico	Negativo	Negativo
EGO	Normal	Normal
C3 (mg/dL)	101	88
C4 (mg/dL)	21.5	23
C1-INH	Normal	Normal
IgE (UI/mL)	768	120
ANA	Negativo	Negativo
ANCA	Negativo	Negativo

HB = hemoglobina. Hto = hematocrito. EGO = examen general de orina. C3 = complemento 3. C4 = complemento 4. C1-INH = inhibidor C1 esterasa. IgE = inmunoglobulina E. ANA = anticuerpos antinucleares. ANCA = anticuerpos anticito plasma de neutrófilo.

cleares y anticuerpos anticito plasma del neutrófilo negativos, niveles séricos de C3 y C4 e inhibidor de C1 esterasa (C1-INH) dentro de parámetros normales. La determinación de IgE total elevada 768 UI/mL e IgE específica a *Dermatophagoides pteronyssinus* con 29 kU/L (*Tabla 1*).

A pesar del manejo con dosis altas de antihistamínico y ciclos repetidos de esteroide sistémico, persiste con UAS 7 de 25-30 y UCT de 13. Se consideró candidato para recibir tratamiento con omalizumab de 300 mg subcutáneo cada cuatro semanas, tras lo que respondió de manera favorable, alcanzándose UAS 7 de 0 y UCT de 0. A los 12 meses se disminuyó gradualmente la dosis del omalizumab de 300 a 150 mg cada cuatro semanas, con adecuada tolerancia y control clínico; posteriormente, se logró espaciar hasta cada ocho semanas. En la actualidad, por la pandemia, se ha aplicado cada 90 días, con buen control clínico.

Caso clínico 2

Femenino escolar de nueve años de edad. Antecedente de enfermedad alérgica negado; precedente de urticaria con angioedema relacionado con la ingesta de carne de cerdo (manejo con dieta de exclusión), además de síntomas nasales moderados persistentes (rinorrea hialina 5/7, obstrucción nasal 7/7, estornudos en salva 4/7, prurito nasal 4/7) y parte del abordaje se había realizado con perfil de sensibilización a aeroalérgenos positivo para ácaros de polvo casero (manejo con inmunoterapia con alérgeno). Asintomática durante

tres años. Acude por presentar dermatosis generalizada que afecta distintos segmentos corporales (cara, tórax, abdomen, miembros superiores e inferiores), caracterizada por habones serpentiginosos acompañados de prurito leve, sin predominio de horario, sin desencadenantes aparentes (Figura 2). Manejo con antihistamínico no sedante (se incrementó la dosis de antihistamínico H1 de segunda generación hasta cuatro veces la dosis) cada 24 horas vía oral y ciclo corto de esteroide sistémico (prednisona 1 mg/kg/día) con mejoría parcial. Se realiza abordaje bioquímico: marcadores de autoinmunidad: niveles séricos de C3 y C4 y C1-INH dentro de parámetros normales. La determinación de IgE total elevada 120 UI/mL e IgE específica a *Dermatophagoides pteronyssinus* con 43 kU/L (Tabla 1). Con mal control de la urticaria (UAS 7 de 30 y UCT de 16). Se consideró candidata para recibir tratamiento con omalizumab de 300 mg subcutáneo cada cuatro semanas; sin embargo, presenta recurrencia de los síntomas a partir de la tercera semana, por lo que se ajusta la administración a 150 mg cada dos semanas. Respondió favorablemente al tratamiento, alcanzándose UAS 7 de 0 y UCT de 0. A los seis meses se espacia nuevamente la dosis a 300 mg cada cuatro semanas con adecuado control y al año se disminuye la dosis a 150 mg cada cuatro semanas. En la actualidad, se encuentra sin aplicación de omalizumab con UAS 7 de 0 y UCT de 0, y por persistencia de síntomas nasales se reinició alérgico monomérico *Dermatophagoides pteronyssinus* 50% y *farinae* 50%.

DISCUSIÓN

La urticaria crónica espontánea representa una entidad clínica secundaria a la activación persistente y descontrolada de la célula cebada en piel y mucosas cuyo efecto es la liberación de sustancias vasoactivas que incrementan la permeabilidad vascular con la subsecuente aparición de la lesión elemental: habón y/o angioedema, acompañados



Figura 2:

Dermatosis localizada en espalda, caracterizada por múltiples habones algunos confluentes, acompañados de prurito (10/10). Los padres proporcionaron autorización para fines de publicación y los niños aceptaron.

de prurito intenso y disminución de la calidad de vida.⁴ A pesar de que tanto los pacientes como muchos médicos etiquetan la urticaria como un enfermedad alérgica, los recientes descubrimientos de la activación de la célula cebada en la UCE tipo I orientan hacia «autoalérgenos» como IgE anticuerpos nucleares, IgE anti-IL-24, IgE antiperoxidasa tiroidea o antitiroglobulina,⁵ por lo que es probable que los pacientes presenten niveles elevados de IgE total e incluso de IgE específica a aeroalérgenos; sin embargo, no se trata de una enfermedad alérgica, sino autoinmune mediada por IgE.⁶

Además de la clínica y las escalas de control (UCT) se recomienda solicitar exámenes como biometría hemática, velocidad de sedimentación y/o proteína C reactiva e IgE total como parte del abordaje para estratificar de acuerdo al endotipo. El adecuado abordaje del paciente con UCE permite optimizar los recursos sanitarios y sobre todo alcanzar el óptimo control del paciente.⁷

La UCE es tan frecuente en población pediátrica como en adultos, por lo que es importante difundir el conocimiento acerca de qué es, cómo se trata y cuándo referir.

CONCLUSIONES

Presentamos dos pacientes con UCE, el primer caso sin comorbilidades y el segundo caso con comorbilidad de rinitis alérgica. Los dos casos presentaron buena respuesta al biológico y específicamente en el caso número 2 se inició inmunoterapia por la comorbilidad, con adecuada respuesta clínica. Debemos apoyarnos en las guías nacionales e internacionales que nos indican los tratamientos a seguir de manera escalonada.

REFERENCIAS

1. Fricke J, Avila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2019; 75 (2): 423-432.
2. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Guterthum J, Hartmann K et al. Urticaria: collegium internationale allergologicum (CIA) update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020; 181 (5): 321-333. doi: 10.1159/000507218.
3. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2021. doi: 10.1111/all.15090.
4. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. 2018; 282 (1): 232-247. doi: 10.1111/imr.12632.
5. Asero R, Cugno M. Biomarkers of chronic spontaneous urticaria and their clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021; 17 (3): 247-254. doi: 10.1080/1744666X.2021.1882304.
6. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139 (6): 1772-1781.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.050.
7. Williams P, Kavati A, Pilon D, Xiao Y, Zhdanava M, Balp MM et al. Health care burden and treatment patterns in commercially insured children with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: A real-world study in the United States. *Allergy Asthma Proc*. 2018; 39 (3): 201-211.



La revista **Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas** publica textos en español o en inglés de estudios, informes y trabajos relacionados con la alergia, asma e inmunología y otras áreas de interés en el conocimiento de la pediatría. Los manuscritos se evalúan mediante un sistema de arbitraje por pares para su publicación en forma de artículos originales, artículos de revisión, comunicaciones breves, informes de casos clínicos y quirúrgicos, ensayos, novedades terapéuticas, noticias y cartas al editor. Las notas editoriales son por invitación directa del Editor y a propuesta del cuerpo editorial de la Revista.

Los manuscritos deben ajustarse a los requerimientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas, disponible en: www.medigraphic.com/requisitos. La versión oficial más reciente puede ser consultada en: www.icmje.org. Sólo serán considerados los manuscritos inéditos (trabajos aún no publicados en extenso), los cuales no podrán ser sometidos a ninguna otra revista o medio de difusión durante el proceso de evaluación (desde su recepción hasta su dictamen). La propiedad de los manuscritos será transferida a la Revista, por lo que no podrán ser publicados en otras fuentes, ni completos o en partes, sin previo consentimiento por escrito del Editor.

El Comité Editorial decidirá cuáles manuscritos serán evaluados por árbitros expertos en el tema y no se admitirán los manuscritos presentados de manera inadecuada o incompleta. El dictamen del Comité para publicación es inapelable y podrá ser: Aceptado, Aceptado con modificaciones, No aceptado.

I. Artículo original: Puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:

- Título:** Representativo de los hallazgos del estudio. Agregar un título corto para las páginas internas. (Es importante identificar si es un estudio aleatorizado o control.)
- Resumen estructurado:** Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones; en español y en inglés, con palabras clave y *keywords*.
- Introducción:** Describe los estudios que permiten entender el objetivo del trabajo, mismo que se menciona al final de la introducción (no se escriben aparte los objetivos, la hipótesis ni los planteamientos).
- Material y métodos:** Parte importante que debe explicar con todo detalle cómo se desarrolló la investigación y, en especial, que sea reproducible. (Mencionar tipo de estudio, observacional o experimental.)
- Resultados:** En esta sección, de acuerdo con el diseño del estudio, deben presentarse todos los resultados; no se comentan. Si hay cuadros de resultados o figuras (gráficas o imágenes), deben presentarse aparte, en las últimas páginas, con pie de figura.
- Discusión:** Con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.
- Bibliografía:** Deberá seguir las especificaciones descritas más adelante.
- Número de páginas o cuartillas:** un máximo de 10. Figuras: 5-7 máximo.

II. Caso clínico o quirúrgico (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos):

- Título:** Debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos clínicos.
- Resumen:** Con palabras clave y abstract con *keywords*. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
- Introducción:** Se trata la enfermedad o causa atribuible.
- Presentación del (los) caso(s) clínico(s):** Descripción clínica, laboratorio y otros. Mencionar el tiempo en que se reunieron estos casos. Las figuras o cuadros van en hojas aparte.
- Discusión:** Se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.
- Número de cuartillas:** máximo 10. Figuras: 5-8.

III. Artículo de revisión y ensayos:

- Título:** que especifique claramente el tema a tratar.
- Resumen:** En español y en inglés, con palabras clave y *keywords*.
- Introducción** y, si se consideran necesarios, subtítulos. Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones.
- Bibliografía:** Reciente y necesaria para el texto.
- Número de cuartillas:** 6 máximo.

IV. Comunicaciones breves: Informes originales cuyo propósito sea dar a conocer una observación relevante y de aplicación inmediata a la neumología o la cirugía de tórax. Deberá seguir el formato de los artículos originales y su extensión no será mayor de cuatro páginas.

V. Novedades terapéuticas, noticias y cartas al editor: Estas secciones son para documentos de interés social, bioética, normativos, complementarios a uno de los artículos de investigación. No tiene un formato especial.

VI. Artículo de historia: Al igual que en «carta al editor», el autor tiene la libertad de desarrollar un tema sobre la historia de la medicina. Se aceptan cinco imágenes como máximo.

Los manuscritos deben ser enviados a través del «Editor Web» de Medigraphic disponible en:

<https://revision.medigraphic.com/RevisionAlergia>

Dr. José G Huerta López

Editor de la revista Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Los requisitos se muestran en la lista de verificación. El formato se encuentra disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/alerxia/al-verificacion.pdf> (PDF).

Los autores deberán descargarla e ir marcando cada apartado una vez que éste haya sido cubierto durante la preparación del material para publicación.



LISTA DE VERIFICACIÓN

ASPECTOS GENERALES

- Los manuscritos deben ser enviados a través del "Editor Web" de Medigraphic disponible en: <https://revision.medigraphic.com/RevisionAlergia>
- El manuscrito debe escribirse con tipo arial tamaño 12 puntos, a doble espacio, en formato tamaño carta. La cuartilla estándar consiste en 30 renglones, de 60 caracteres cada región (1,800 caracteres por cuartilla). Las palabras en otro idioma deberán presentarse en letra itálica (cursiva).
- El texto debe presentarse como sigue: 1) página del título, 2) resumen y palabras clave [en español e inglés], 3) introducción, 4) material y métodos, 5) resultados, 6) discusión, 7) agradecimientos, 8) referencias, 9) apéndices, 10) texto de las tablas y 11) pies de figura. Cada sección se iniciará en hoja diferente. El formato puede ser modificado en artículos de revisión y casos clínicos, si se considera necesario.
- En el editor en línea, el material debe insertarse en el formato correspondiente al tipo de artículo:** investigación, revisión, caso clínico, etcétera. **Una vez seleccionado el tipo de artículo, deberá copiar y pegar el texto del trabajo de acuerdo a las secciones que le sean indicadas.**

Título, autores y correspondencia

- Incluye:
 - 1) Título en español e inglés, de un máximo de 15 palabras y título corto de no más de 40 caracteres,
 - 2) Nombre(s) de los autores en el orden en que se publicarán, si se anotan los apellidos paterno y materno pueden aparecer enlazados con un guión corto,
 - 3) Créditos de cada uno de los autores,
 - 4) Institución o instituciones donde se realizó el trabajo.
 - 5) Dirección para correspondencia: domicilio completo, teléfono y dirección electrónica del autor responsable.

Resumen

- En español e inglés, con extensión máxima de 200 palabras.
- Estructurado conforme al orden de información en el texto:
 - 1) Introducción,
 - 2) Objetivos,
 - 3) Material y métodos,
 - 4) Resultados y
 - 5) Conclusiones.
- Evite el uso de abreviaturas, pero si fuera indispensable su empleo, deberá especificarse lo que significan la primera vez

que se citen. Los símbolos y abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional no requieren especificación de su significado.

- Palabras clave en español e inglés, sin abreviaturas; mínimo tres y máximo seis.

Texto

- El manuscrito no debe exceder de 10 cuartillas (18,000 caracteres). Separado en secciones: Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones.
- Deben omitirse los nombres, iniciales o números de expedientes de los pacientes estudiados.
- Se aceptan las abreviaturas, pero deben estar precedidas de lo que significan la primera vez que se citen. En el caso de las abreviaturas de unidades de medidas de uso internacional a las que está sujeto el gobierno mexicano no se requiere especificar su significado.
- Los fármacos, drogas y sustancias químicas deben denominarse por su nombre genérico; la posología y vías de administración se indicarán conforme a la nomenclatura internacional.
- Al final de la sección de Material y Métodos se deben describir los métodos estadísticos utilizados.

Reconocimientos

- En el caso de existir, los agradecimientos y detalles sobre apoyos, fármaco(s) y equipo(s) proporcionado(s) deben citarse antes de las referencias.

Referencias

- Incluir de 10 a 20. Se identifican en el texto con números arábigos y en orden progresivo de acuerdo a la secuencia en que aparecen en el texto.
- Las referencias que se citan solamente en los cuadros o pies de figura deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia en que aparezca, por primera vez, la identificación del cuadro o figura en el texto.
- Las comunicaciones personales y datos no publicados serán citados sin numerar a pie de página.
- El título de las revistas periódicas debe ser abreviado de acuerdo al *Catálogo de la National Library of Medicine* (NLM): disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals> (accesado 2/Ago/2019). Se debe contar con información

completa de cada referencia, que incluye: título del artículo, título de la revista abreviado, año, volumen y páginas inicial y final. Cuando se trate de más de seis autores, deben enlistarse los seis primeros y agregar la abreviatura *et al.*

Ejemplos, artículo de publicaciones periódicas, hasta con seis autores:

Torres-Rodríguez ST, Herrera-Cruz D, López-Yepes L, Lainfiesta-Moncada E. Biopsia pulmonar por minitoracotomía. ¿Es necesario el drenaje pleural? *Neumol Cir Torax* 2019; 78 (2): 133-138.

Siete o más autores:

Flores-Ramírez R, Argüello-Bolaños J, González-Perales K, Gallardo-Soberanis JR, Medina-Viramontes ME, Pozos-Cortés KP et al. Neumonitis lúpica: manejo con oxigenoterapia de alto flujo y posición prono. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Neumol Cir Torax* 2019; 78 (2): 146-151.

Libros, anotar edición cuando no sea la primera:

Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE Jr., Lazarus SC, Murray JF, Nadel JA, Slutsky AS (eds). *Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2016.

Capítulos de libros:

Gutierrez CJ, Marom EM, Erasmus JJ, Patz EF Jr. Radiologic imaging of thoracic abnormalities. In: Sellke FW, Del Nido PJ, Swanson SJ. *Sabiston & Spencer surgery of the chest*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010. p 25-37.

Para más ejemplos de formatos de las referencias, los autores deben consultar https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/cit_format.html (accesado 2/Ago/2019).

Tablas

- La información que contengan no se repite en el texto o en las figuras. Como máximo se aceptan 50 por ciento más uno del total de páginas del texto.
- Estarán encabezados por el título y marcados en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con su aparición en el texto.
- El título de cada tabla por sí solo explicará su contenido y permitirá correlacionarlo con el texto acotado.

Figuras

- Se considerarán como tales las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los dibujos deberán ser diseñados por profesionales. Como máximo se aceptan 50 por ciento más una del total de páginas del texto.
- La información que contienen no se repite en el texto o en las tablas.

- Se identifican en forma progresiva con números arábigos de acuerdo con el orden de aparición en el texto, recordar que la numeración progresiva incluye las fotografías, dibujos, gráficas y esquemas. Los títulos y explicaciones serán concisos y explícitos.

Fotografías

- Serán de excelente calidad, en color o blanco y negro. Las imágenes deberán estar en formato JPG (JPEG), sin compresión y en resolución mayor o igual a 300 dpi (ppp). Las dimensiones deben ser al menos las de tamaño postal (12.5 x 8.5 cm), (5.0 x 3.35 pulgadas). Deberán evitarse los contrastes excesivos.
- Las fotografías en las que aparecen pacientes identificables deberán acompañarse de permiso escrito para publicación otorgado por el paciente. De no ser posible contar con este permiso, una parte del rostro de los pacientes deberá ser tapado sobre la fotografía.
- Cada una estará numerada de acuerdo con el número que se le asignó en el texto del artículo.

Pies de figura

- Señalados con los números arábigos que, conforme a la secuencia global, les correspondan.

Aspectos éticos

- Los procedimientos en humanos deben ajustarse a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) y con lo establecido en las leyes del país donde se realicen [en México: Ley General de Salud (Título Quinto): <https://mexico.justia.com/federales/leyes/ley-general-de-salud/titulo-quinto/capitulo-unico/>], así como con las normas del Comité Científico y de Ética de la institución donde se efectúen.
- Los experimentos en animales se ajustarán a las normas del *National Research Council* y a las de la institución donde se realicen.
- Cualquier otra situación que se considere de interés debe notificarse por escrito a los editores.

Conflicto de intereses

Los autores deben declarar si existe o no conflicto de intereses:

- | No | Sí | |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Conflicto de intereses de los autores. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Fuentes de apoyo para el trabajo. En caso de existir apoyo, deberán incluirse los nombres de los patrocinadores junto con explicaciones del papel de esas fuentes, si las hubiera, en el diseño del estudio; la recolección, análisis e interpretación de los datos; la redacción del informe; la decisión de presentar el informe para su publicación. |

Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo: _____

Autor (es): _____

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la revista **Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas**, los derechos de autor serán propiedad de la Revista.

Nombre y firma de todos los autores

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Lugar y fecha: _____



COMPEDIA

Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia

XXXI CONGRESO

COMPEDIA 2024

10 al 13 julio

CINTERMEX

Monterrey, NL.



Tels. +52 55 - 9000 - 2008
compedia1@gmail.com
www.compedia.org.mx



AGENCIA OFICIAL
www.intermeeting.com.mx