

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. 3
Sep.-Dic. 2022



COMEDIA
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

67 **Importancia del microbioma en la respuesta inmune**

Dr. Ernesto Onuma Takane

Artículo original

69 **Prevalencia de asma grave y características clínicas en un hospital de tercer nivel de atención**

Dr. Luis Ariel Espinosa Jiménez, Dra. Saraïd Cerda Reyes, Dra. Nidia Karen Castellón Benavides, Dra. Rosa Isela Campos Gutiérrez, Dr. Juan Carlos Maldonado Hernández

Artículo de revisión

74 **Alergia al látex**

Gabriel Emmanuel Arce-Estrada, Josué Arce-Estrada, Francisco Alberto Contreras-Verduzco, Ximena Marisol García-Hernández, Claudia Ivette Aguilar-Ramos, Sara Elva Espinosa-Padilla

Casos clínicos

84 **Experiencia con el uso de dupilumab en pacientes con asma eosinofílica**

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

90 **Síndrome inflamatorio multisistémico en un lactante con deficiencia de G6PD**

Dr. Miguel García-Domínguez, Dr. Jesús Ramón López-Acosta, Dra. Isabel García-Arroyo, Dr. Alfonso López-Robles, Dr. José Raúl Morales-Cuevas

94 **Síndrome de activación de macrófagos fulminante relacionado con MIS-C que simula apendicitis aguda en un adolescente**

Miguel García-Domínguez, Nancy Anaya-Enríquez, Eri Peña, Daniela Arce-Cabrera

Contents

Editorial

67 **Importance of the microbiome in the immune response**

Ernesto Onuma Takane, MD

Original article

69 **Prevalence of severe asthma and clinical features in a third level health center**

Luis Ariel Espinosa Jiménez, MD, Saraïd Cerda Reyes, MD, Nidia Karen Castellón Benavides, MD, Rosa Isela Campos Gutiérrez, MD, Juan Carlos Maldonado Hernández, MD

Review

74 **Latex allergy**

Gabriel Emmanuel Arce-Estrada, Josué Arce-Estrada, Francisco Alberto Contreras-Verduzco, Ximena Marisol García-Hernández, Claudia Ivette Aguilar-Ramos, Sara Elva Espinosa-Padilla

Clinical cases

84 **Experience with the use of dupilumab in patients with eosinophilic asthma**

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

90 **Multisystem inflammatory syndrome in an infant with G6PD deficiency**

Miguel García-Domínguez, MD, Jesús Ramón López-Acosta, MD, Isabel García-Arroyo, MD, Alfonso López-Robles, MD, José Raúl Morales-Cuevas, MD

94 **A fulminant case of MIS-C related macrophage activation syndrome mimicking acute appendicitis in a teenage patient**

Miguel García-Domínguez, Nancy Anaya-Enríquez, Eri Peña, Daniela Arce-Cabrera





Editorial

Importancia del microbioma en la respuesta inmune Importance of the microbiome in the immune response

Dr. Ernesto Onuma Takane*

* Inmunólogo pediatra alergólogo egresado del Instituto Nacional de Pediatría. Mesa Directiva COMPEDIA 2022-2023.

Citar como: Onuma TE. Importancia del microbioma en la respuesta inmune. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (3): 67-68. <https://dx.doi.org/10.35366/113851>

Se han reconocido a las bacterias (células procariotas) como los primeros seres vivos que colonizaron nuestro planeta hace aproximadamente 3.8 billones de años, seguidos del reino de las arqueas y de las primeras células eucariotas hace 2.2 a 2.4 billones de años evolucionando hasta formar los reinos micótico, vegetal y animal. La aparición del ser humano ha tenido que llevarse a cabo con una convivencia estrecha con estos microorganismos y a esta relación se le conoce actualmente como desarrollo holobionte.

En años recientes se le ha dado cada vez más importancia a esta interacción de los microorganismos con el ser humano. Se estima que existen en la tierra 10^{12} especies procariotas y sólo 16,000 han sido identificadas formalmente y de éstas sólo 14% se ha cultivado en humanos. Gracias al desarrollo de los secuenciadores de nueva generación que reconocen genes de ribosomas de células procariotas, sustituyendo los tradicionales métodos de reconocimiento por medio de cultivos y pruebas bioquímicas, se ha permitido el reconocimiento actual de 32 filios en lugar de los 12 filios descubiertos por la tecnología anterior.

De estas especies procarióticas identificadas en humanos, 94% corresponde a cuatro filios: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* y *Bacteroidetes* y dentro de estos filios las familias predominantes son *Bacillaceae*, *Clostridiaceae* para *Firmicutes*; *Enterobacteriaceae* para *Proteobacteria*; *Mycobacteriaceae* para *Actinobacteria* y *Prevotellaceae* para *Bacteroidetes* (Figura 1).

Actualmente a estos microorganismos vivientes encontrados en ambientes definidos se les conoce como

microbiota y en 2001 el Dr. Joshua Lederberg introdujo la palabra microbioma refiriéndose a la colección de genomas de todos los microorganismos en el ambiente que componen nuestro espacio corporal incluyendo sus elementos estructurales, metabolitos y condiciones ambientales, naciendo así nuevos términos como metatranscriptómica, metaproteómica y metabolómica.

En 2007 se inicia el proyecto del microbioma humano por parte de los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) en Estados Unidos naciendo de la idea de que existen microorganismos que proveen un beneficio a la salud.

Este microbioma «normal» se encuentra colonizando prácticamente todo nuestro organismo y vive en forma simbiótica o como comensal en un equilibrio inmunológico beneficioso para ambos.

La colonización se desarrolla en relación con las necesidades de cada microambiente (humedad, temperatura, microbiota existente, metabolismo microbiano, etcétera) y la diversidad bacteriana se va adquiriendo a medida que el ser humano tiene contacto con su medio ambiente natural a lo largo de toda su vida. Las regiones más colonizadas de nuestro organismo son la piel, el tracto gastrointestinal, respiratorio y genitourinario.

La hipótesis de la biodiversidad que se refiere a que una reducción del contacto del ser humano con el ambiente biológico natural puede afectar el microbioma y, por lo tanto, su capacidad inmunomoduladora y que factores como el nacimiento por cesárea, ausencia de lactancia

Correspondencia:

Dr. Ernesto Onuma Takane

E-mail: erneonum@prodigy.net.mx



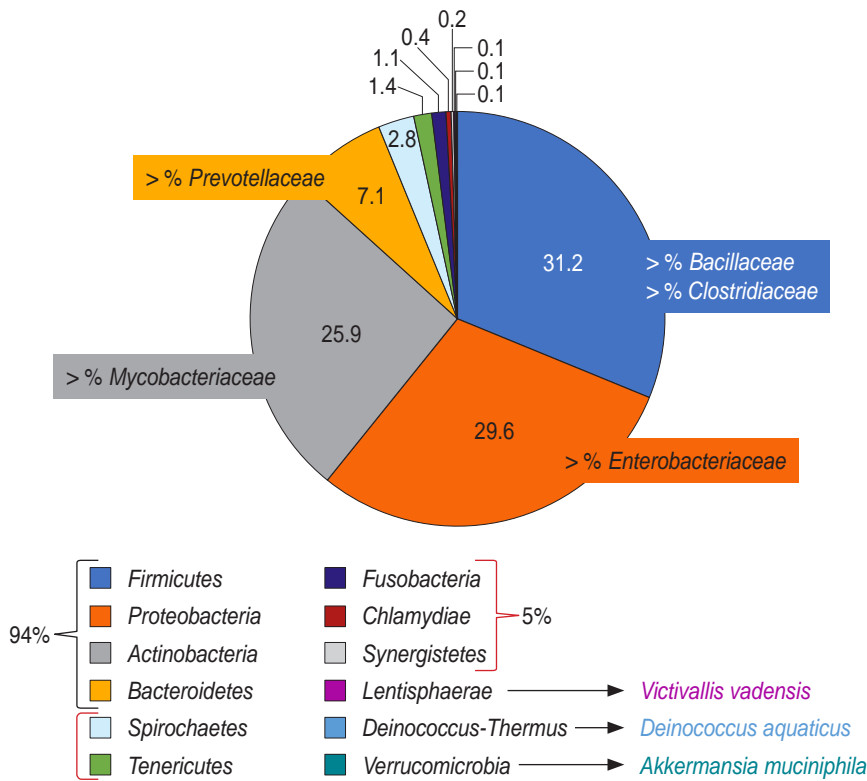


Figura 1:

Diferentes filios y su distribución por familias en la microbiota humana. Tomado de: Wilson M. The Human Microbiota in Health and Disease 2018. Garland Science 1st Edition 504 pages.

materna, ingreso a guarderías en forma temprana, uso indiscriminado de antibióticos, tabaquismo, contaminación ambiental, factores genéticos predisponentes de alergia pueden favorecer un panorama de disbiosis que permita la aparición de enfermedades.

La microbiota normal (eubiosis) inhibe el crecimiento de la microbiota patógena porque favorece un mecanismo conocido como resistencia a la colonización y tiene efecto de inmunomodulación que favorece tolerancia y efectos antiinflamatorios en los tejidos donde se lleva a cabo la

presentación antigénica (intestino, piel, tracto respiratorio y su interdependencia forma los ejes intestino cerebro e intestino pulmón). La presencia de disbiosis se ha asociado al incremento en la incidencia de enfermedades gastrointestinales, pulmonares, alérgicas, autoinmunes, metabólicas, cardiológicas, oncológicas y neurológicas. No cabe duda que el conocimiento del microbioma es ya una realidad y aunque aún se desconocen muchos aspectos de la misma su contribución como un arma terapéutica adicional es ya una realidad.



Artículo original

Prevalencia de asma grave y características clínicas en un hospital de tercer nivel de atención

Prevalence of sever asthma and clinical features in a third level health center

Dr. Luis Ariel Espinosa Jiménez,* Dra. Saraid Cerda Reyes,† Dra. Nidia Karen Castellón Benavides,†
Dra. Rosa Isela Campos Gutiérrez,† Dr. Juan Carlos Maldonado Hernández†

* Médico pasante de Servicio Social adscrito al Hospital Central Militar México. Ciudad de México.

† Médico adscrito al Servicio de Alergología e Inmunología Pediátrica, Unidad de Especialidades Médicas (SEDENA). Ciudad de México.

Citar como: Espinosa JLA, Cerda RS, Castellón BNK, Campos GRI, Maldonado HJC. Prevalencia de asma grave y características clínicas en un hospital de tercer nivel de atención. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (3): 69-73. <https://dx.doi.org/10.35366/113852>

RESUMEN

El asma es la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente en el ámbito mundial, sin predominio sobre edad, género, raza, etcétera. Su forma grave se define de acuerdo con la *American Thoracic Society* (ATS) como aquella que requiere altas dosis de corticosteroides inhalados, así como un segundo controlador, o que, además, requiere de esteroides sistémicos para evitar su descontrol. Se estima que en el mundo este tipo de asma tiene una prevalencia de entre 2 y 10% del total de la población asmática. En esta ocasión, se realiza un estudio observacional, que analiza la prevalencia de asma grave en la Unidad de Especialidades Médicas (SEDENA), de acuerdo con los criterios y definiciones establecidos por la ATS, en un periodo comprendido desde el 01 de enero de 2019 a la fecha. De un total de 11,615 pacientes atendidos en el Servicio de Alergología e Inmunología durante el periodo mencionado, 2,565 correspondientes al 22% fueron diagnosticados con asma bronquial, de los cuales 146 reunieron criterios según la ATS para diagnóstico de asma grave, lo que corresponde a 5.60% de la población asmática y 1.25% del total de la muestra. Cabe mencionar que la totalidad de estos pacientes se encuentra bajo terapia biotecnológica. En conclusión, de acuerdo con los resultados obtenidos mediante la operalización de nuestros datos y variables, pudimos constatar que la prevalencia de este centro hospitalario es coincidente con los datos reportados por estadísticas nacionales e internacionales tanto para la prevalencia global de asma, así como sus formas graves.

Palabras clave: asma grave, esteroide sistémico, terapia biológica.

ABSTRACT

Asthma is the most common chronic inflammatory disease worldwide. It has no preference at any age, gender, race, etc. Its severe form is defined according to the American Thoracic Society (ATS) as that which requires high doses of inhaled corticosteroids additionally a second controller or systemic steroids to avoid an exacerbation of the disease. Estimated prevalence of severe form goes to 2% to 10% of total asthmatic population. Now, we are running an observational study that analyses the prevalence of sever asthma in Unidad de Especialidades Médicas (SEDENA), according to ATS criteria and definitions in a period of time between January 1st, 2019 till now. From a total of 11,615 patients managed in Allergology and Immunology Service of this hospital; 2,565 (22%) were diagnosed with bronchial asthma. From these patients, 146 had criteria for severe asthma according to ATS which are 5.60% of asthmatic patients and 1.25% of total population. It is value to mention that the totality of patient is under biological therapy with monoclonal antibodies. As conclusion, according to the results gained through data and variables running, we could figure it out that asthma and severe asthma prevalence in this health institution matches global epidemiology and statistic.

Keywords: severe asthma, systemic steroids, biological therapy.

Recibido: 25/03/2022. Aceptado: 28/04/2022.

Correspondencia:

Dr. Luis Ariel Espinosa Jiménez

E-mail: arielesspinosa@gmail.com



INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica y heterogénea que afecta a las vías aéreas inferiores, su distribución y prevalencia se considera global, por lo que es considerada la enfermedad respiratoria más frecuente y su afección es independiente a la edad, género, raza, estado socioeconómico o estado inmunitario.^{1,2}

La forma grave se define de acuerdo con la *Global Initiative for Asthma* (GINA), como aquella que requiere múltiples fármacos y en altas dosis para mantener el control (paso 5 de tratamiento de acuerdo con GINA) o que a pesar de encontrarse en este escalón de tratamiento permanece mal controlada. Por otra parte, la *American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma* (ATS) define a esta entidad como «el asma que una vez diagnosticado y habiendo sido tratadas las comorbilidades, requiere altas dosis de corticosteroides inhalados, así como un segundo controlador (de acción prolongada, beta-agonista o modificador de leucotrienos), o que, además, requiere de esteroides sistémicos para evitar su descontrol». Para fines de este trabajo, esta será la definición para tomar en cuenta.^{1,3}

La falta de control implica alguna de las siguientes situaciones:

1. Dos o más exacerbaciones que requieran ciclos cortos de esteroides sistémicos para su control.
2. Una o más exacerbaciones que requieran hospitalización, ingreso a terapia intensiva o necesidad de ventilación mecánica.
3. Persistencia de síntomas.
4. FEV1 con un valor menor a 80% del predicho a pesar de tratamiento adecuado.
5. Aumento de sintomatología al disminuir 25% o menos la dosis de esteroide inhalado o sistémico.^{2,4,5}

Epidemiología. Para el año 2019, de acuerdo con cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta entidad patológica afectó alrededor de 262 millones de personas en el ámbito mundial. Asimismo, diferentes proyecciones esperan un aumento de 100 millones de casos para el año 2025.

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, por otro lado, en un artículo publicado en 2020, señala que la prevalencia de patología oscila entre un 18 a 32%, con variaciones debido a la localización geográfica. Asimismo, diversas bibliografías y cohortes estiman que entre un 2 y 10% de la población asmática presenta alguna forma grave de esta enfermedad.⁵⁻⁷

Fisiopatología. Incluye una serie de diversos procesos y factores que son los que le otorgan el carácter de heterogénea. Al final, la interacción de diversos desencadenantes

termina en generar una obstrucción reversible e intermitente de la vía aérea inferior.^{1,3}

Cabe mencionar que la interacción entre factores predisponentes y desencadenantes es muy diversa. Entre los principales predisponentes podemos encontrar los asociados a carga genética, mecanismos epigenéticos, factores ambientales, entre otros, mismos que al interactuar con desencadenantes tales como alérgenos, alimentos, actividad física o ejercicio, infecciones, contaminantes o cambios de temperatura pueden generar una respuesta de inflamación a nivel bronquial característica del asma.^{1,3}

Ahora bien, esta expresión clínica heterogénea del asma en cada individuo es lo que se conoce como fenotipo, mientras que el mecanismo fisiopatológico por el cual llegamos a tal repuesta corresponde al endotipo, por lo que es lógico pensar que podemos encontrar diferentes endotipos en un mismo fenotipo.^{1,3}

Es importante conocer esto, ya que existen diferentes mediadores inflamatorios que pueden llevarnos a un cuadro clínico similar. Entre los principales fenotipos podemos encontrar el asma alérgica, no alérgica, desencadenada por ejercicio, asociada a obesidad o de inicio tardío.

En cuanto a los endotipos, su importancia radica en conocer el tipo de inflamación por la cual se media el broncoespasmo para poder realizar intervenciones mucho más adecuadas a los pacientes. Para simplificar la comprensión de la fisiopatología en la inflamación, podemos dividir el asma en alérgica (siendo ésta la más común) y no alérgica. Respecto al fenotipo alérgico, el endotipo más común es el que depende de un patrón eosinofílico, misma que es mediada por una respuesta celular Th2 o no eosinofílica, que implica un mecanismo de inflamación inducido por un patrón neutrofílico a través de linfocitos Th1 o Th17, así como por células linfoides innatas tipo 1 o tipo 3.^{1,3}

Respecto al asma no alérgica, hay diferentes vías por que puede desencadenarse el broncoespasmo, las cuales pueden ser la vía del factor nuclear kappa beta (NF-κB), liberación excesiva de acetilcolina o falla en sus sistemas inhibitorios, así como activación de la vía de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), dependiendo en este caso del factor desencadenante.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de esta patología se realiza fundamentalmente de forma clínica, particularmente en niños menores de cinco años, en quienes puede resultar complicado realizar satisfactoriamente pruebas de función pulmonar. Es por esto que resulta de vital importancia realizar un interrogatorio adecuado y tomar en cuenta los factores predisponentes, disparadores, así como la historia familiar del paciente.^{1,3,6}

De forma clásica, los síntomas representativos incluyen: tos, sibilancias, disnea y opresión torácica. La presencia de dos o más síntomas de éstos de forma recurrente y variable nos deben hacer sospechar de esta patología.^{1,3,5,6}

En mayores de cinco años, se recomienda el uso de pruebas de función respiratoria para confirmar el diagnóstico, así como estudios más específicos para conocer el mecanismo y, al mismo tiempo, personalizar y adaptar el enfoque terapéutico.³

El tratamiento incluye una combinación de medidas farmacológicas y no farmacológicas, que implican cambios en el estilo de vida, así como identificación de factores desencadenantes, cambios en alimentación y manejo de otras comorbilidades. En cuanto a la terapia farmacológica, se cuenta con un amplio margen de medicamentos que serán utilizados de acuerdo con la gravedad del cuadro. Podemos dividir estos medicamentos en aquéllos que proporcionan un alivio rápido de los síntomas y aquéllos utilizados como mantenimiento. En el primer grupo se encuentran los beta-agonistas de corta acción, anticolinérgicos y esteroides sistémicos. Mientras tanto, el segundo grupo está conformado por esteroides inhalados, modificadores de leucotrienos, antagonistas muscarínicos de larga acción y agonistas de receptores beta de larga acción.^{1,3,5,6}

Ahora bien, en el caso de los pacientes con asma grave, existen diferentes opciones de terapias biológicas con anticuerpos monoclonales que ofrecen muy buenos resultados y un gran margen de seguridad, éstos actúan sobre diferentes células inflamatorias. En el mercado actual podemos encontrar omalizumab, dupilumab, mepolizumab y benralizumab, mismos que para su prescripción deben ser individualizados al caso de cada paciente, tomando en cuenta el endotipo, accesibilidad al recurso o sus limitantes.^{8,9}

Es preciso mencionar que la implementación de la terapia biológica ha sido un gran acierto y avance en el tratamiento de las formas moderadas a graves del asma bronquial, pues ha logrado reducir notablemente las crisis y exacerbaciones, así como la necesidad de altas dosis de esteroides inhalados o sistémicos. La elección de esta terapia depende de la correcta individualización de cada caso por su endotipo. En la actualidad, podemos diferenciar a los agentes por sus blancos terapéuticos como lo mencionamos a continuación.^{8,9}

- 1. Anti IgE:** en esta sección encontramos al omalizumab, el cual fue el primer medicamento biológico utilizado para el control del asma grave. Éste funciona bloqueando la unión de la inmunoglobulina E a su receptor de alta afinidad, presente en los mastocitos y basófilos, previniendo así la cascada inflamatoria resultante de los procesos alérgicos. Además, se ha visto que éste modera la expresión del receptor mencionado, por lo que también brinda un factor protector en temporadas de exacerbaciones por infecciones virales.^{8,9}
- 2. Anti IL-5:** representando este clúster, se encuentran mepolizumab y benralizumab, el cual previene la

unión de la IL-5 a su receptor en los eosinófilos, reduciendo así la subsecuente inflamación eosinofílica en la vía aérea. Revisiones en Cochrane han demostrado una reducción de hasta 50% en exacerbaciones en pacientes con asma eosinofílica en pacientes tratados con benralizumab.^{8,9}

- 3. Anti IL-4/IL-3:** dupilumab, siendo el estandarte biológico de esta sección, actúa un paso previo a la producción de IgE, a través del bloqueo del receptor de la IL-4 y al mismo tiempo, reduciendo la señalización de IL-4 e IL-3, células que resultan fundamentales para la respuesta y producción de inmunoglobulina E.^{8,9}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio observacional, que estudia la prevalencia de asma grave en la Unidad de Especialidades Médicas (SEDENA), de acuerdo con los criterios y definiciones establecidos por la *American Thoracic Association* en pacientes que cumplen dichos requisitos desde el año 2019 a la actualidad. En la *Tabla 1* se enlistan los puntos de corte de acuerdo al corticoesteroide inhalado.^{2,4}

Para la elaboración de estadísticas y datos se consideró como población total a todos los pacientes del Servicio de Alergología e Inmunología de este centro hospitalario, independientemente de su diagnóstico durante el periodo previamente mencionado. Mediante la revisión de expedientes clínicos digitales y filtros del Sistema Digital de Salud, se obtuvo la información necesaria y bases de datos para conformar las muestras de pacientes con diagnóstico de asma y asma grave respectivamente mediante su clave CIE-10.

Con fines descriptivos, se tomaron en cuenta características demográficas, clínicas y bioquímicas como edad, sexo, edad de diagnóstico, número de crisis en un año, dosis de corticoesteroides inhalados, segundos controladores, conteo de eosinófilos, inmunoglobulinas, niveles de fracción espirada de óxido nítrico (FeNO) y uso de terapia biológica.

Tabla 1: Dosis de corticoesteroides inhalados en asma grave (ATS).

Corticoide inhalado	Dosis (µg/día)
Beclometasona	≥ 1,000 (IPS o CFC en IDM) ≥ 500
Budesónida	≥ 800 (IDM o IPS)
Fluticasona	≥ 1,000 (HFA en IDM o IPS)
Mometasona	≥ 800 (IDM o IPS)

CFC = clorofluorocarbano; HFA = hidrofuroalcanos; IPS = inhalador en polvo seco; IDM = inhalador en dosis medias.

Tabla 2: Características clínicas de pacientes con asma grave en la Unidad de Especialidades Médicas.

Características	Media ± desviación estándar			
	Omalizumab (N = 120)	Dupilumab (N = 16)	Mepolizumab (N = 4)	Benralizumab (N = 6)
Edad (años)	35.6 ± 15.71	20.87 ± 15.99	32.25 ± 24.04	29.5 ± 12.53
Sexo (H/M), %	60/40	50/50	75/25	50/50
Edad de inicio (años)	32.65 ± 15.78	14.75 ± 15.78	26.25 ± 23.78	20.33 ± 16.29
IgE	734.29 ± 629.81	384.72 ± 386.54	284.25 ± 237.56	160.29 ± 104.62
EOS (totales)	481.62 ± 373.93	611.69 ± 594.05	795 ± 575.35	360 ± 256.124
FEV1 (mL)	2,441.71 ± 373.93	2,788.28 ± 656.71	2,267.5 ± 232.0	2,130 ± 802.9
Inmunoterapia específica con alérgenos, %	78	50	25	50
Crisis en un año	3.45 ± 1.27	2.75 ± 08.56	3.25 ± 1.25	5.66 ± 3.07

IgE = Inmunoglobulina E; EOS = eosinófilos; FEV1 = volumen de espiración forzada en el primer segundo.

RESULTADOS

En un total de 11,615 pacientes atendidos en el Servicio de Alergología e Inmunología de la Unidad de Especialidades Médicas (SEDENA) en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2019 al 1 de enero de 2021, se obtuvo una población de 2,565 pacientes con diagnóstico de asma bronquial por clínica y pruebas de función pulmonar, correspondiente a 22% de la muestra total.

Dentro de esta subpoblación de pacientes asmáticos, un total de 146 reunieron criterios según la ATS para diagnóstico de asma grave, lo que corresponde a 5.60% de la población asmática y 1.25% de la totalidad de los pacientes atendidos en el Servicio de Alergología e Inmunología de este nosocomio.

En cuanto a cifras importantes respecto al tratamiento, se encontró que 100% de los pacientes que cumplen con los criterios para clasificarse como asma grave cuentan con algún tipo de terapia biológica con anticuerpos monoclonales, además de inmunoterapia específica con alérgeno en aquellos con asma alérgica y/o sensibilizados a alérgenos.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos mediante la operalización de los datos y variables recabados, pudimos constatar que la prevalencia de este centro hospitalario es coincidente con los datos reportados por estadísticas nacionales e internacionales tanto para la prevalencia global de asma, así como sus formas graves.

Asimismo, es importante establecer que la mayor parte de la población que presenta asma grave se encuentra entre la tercera y cuarta década de la vida, dato que nos habla de que la gravedad del asma puede ser mayor cuando se presenta de forma tardía.

Por otra parte, podemos observar que existe una gran diversidad en cuanto a edades de presentación y características clínicas, así como en biomarcadores, mismos que se ven reflejados en el perfil de terapia biológica adecuado

para cada paciente, pudiendo observar que tanto las edades de debut o diagnóstico, como el número de crisis se comportan de manera muy similar con sutiles diferencias entre una y otra (Tabla 2).

CONCLUSIONES

Definitivamente el asma es un problema muy prevalente en el ámbito mundial, siendo la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente. La expresión clínica de esta patología se presenta con una heterogeneidad enorme entre paciente y paciente, aunque con diferentes factores en común, tales como la presencia de alergia, carga familiar o exposición a desencadenantes.

Es de suma importancia tener una vigilancia adecuada de los pacientes con asma para no dejar pasar por alto cuando nos encontramos frente a una situación de asma de difícil control y hacer la diferencia con asma grave, para así poder realizar las intervenciones adecuadas y favorecer el pronóstico de los pacientes.

El uso de terapia biológica con anticuerpos monoclonales es una alternativa eficaz ante el reto que implica un paciente con asma grave, proporcionando excelentes resultados frente a la terapia convencional. Sin embargo, el acceso a éstos presenta diferentes dificultades que van desde el precio, conservación, técnica de aplicación y disponibilidad a nivel institucional.

REFERENCIAS

1. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018; 391 (10122): 783-800.
2. Barriá PP, Holguin FF, Wenzel SS. Asma severa en adultos: enfoque diagnóstico y tratamiento. *Rev Med Clin Condes*. 2015; 26 (3): 267-275.
3. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, Fernández-Vega M, Del Río-Navarro BE et al. Guía Mexicana del Asma 2017. *Rev Alerg Mex*. 2017; 64 (Supl 1): s11-s128.
4. Backman H, Jansson SA, Stridsman C, Eriksson B, Hedman L, Eklund BM et al. Severe asthma-A population study perspective. *Clin Exp Allergy*. 2019; 49 (6): 819-828. doi: 10.1111/cea.13378.

5. Neffen H, Moraes F, Viana K, Di Boscio V, Levy G, Vieira C et al. Asthma severity in four countries of Latin America. *BMC Pulm Med*. 2019; 19 (1): 123. doi: 10.1186/s12890-019-0871-1.
6. Rehman A, Amin F, Sadeeqa S. Prevalence of asthma and its management: A review. *J Pak Med Assoc*. 2018; 68 (12): 1823-1827.
7. Del-Rio-Navarro B, Del Rio-Chivardi JM, Berber A, Sienra-Monge JJ, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc*. 2006; 27 (4): 334-340. doi: 10.2500/aap.2006.27.2880.
8. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75 (5): 1023-1042. doi: 10.1111/all.14221.
9. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of biologics in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199 (4): 433-445. doi: 10.1164/rccm.201810-1944CI.



Artículo de revisión

Alergia al látex

Latex allergy

Gabriel Emmanuel Arce-Estrada,* Josué Arce-Estrada,† Francisco Alberto Contreras-Verduzco,§
Ximena Marisol García-Hernández,‡ Claudia Ivette Aguilar-Ramos,¶ Sara Elva Espinosa-Padilla||

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

† Médico pasante de Servicio Social, Instituto Nacional de Pediatría, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.

§ Servicio de Alergia, Instituto Nacional de Pediatría.

¶ Unidad de Especialidades Médicas, Secretaría de la Defensa Nacional.

|| Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría.

Ciudad de México, México.

Citar como: Arce-Estrada GE, Arce-Estrada J, Contreras-Verduzco FA, García-Hernández XM, Aguilar-Ramos CI, Espinosa-Padilla SE. Alergia al látex. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (3): 74-83. <https://dx.doi.org/10.35366/113853>

RESUMEN

El látex es el material obtenido de la savia lechosa, sintetizada por células laticíferas especializadas y de la corteza dañada del árbol *Hevea brasiliensis*. Los alérgenos Hev b1, Hev b3, Hev b5 y Hev b6.02 son considerados alérgenos mayores y genuinos, indicadores clave en las pruebas diagnósticas. La alergia al látex es una reacción de hipersensibilidad inmediata causada por la exposición previa a productos que contienen las proteínas de látex y se desencadena en las personas con IgE específica para este material, donde también intervienen algunas células. El síndrome de látex-fruta es una asociación clínica entre la alergia al látex y la respuesta alérgica a ciertas frutas y/o verduras. La principal estrategia para el tratamiento es la evitación, el segundo escalón de tratamiento es el uso de antihistamínicos y esteroides para disminuir las manifestaciones clínicas.

Palabras clave: alergia, hipersensibilidad, látex, sensibilización, anafilaxia.

ABSTRACT

Latex is the material obtained from the milky sap, synthesized by specialized laticiferous cells, and from the damaged bark of the Hevea brasiliensis tree. The allergens Hev b1, Hev b3, Hev b5 and Hev b6.02 are considered genuine major allergens, useful indicators for diagnostic tests. Latex allergy is an immediate hypersensitivity reaction, caused by previous exposure to products containing latex proteins and is triggered in people with specific IgE for this material and where some cells are also involved. Latex-fruit syndrome is a clinical association between latex allergy and an allergic response to certain fruits and/or vegetables. The main strategy for treatment is avoidance, the second step of treatment is the use of antihistamines and steroids to reduce clinical manifestations.

Keywords: allergy, hypersensitivity, latex, sensitization, anaphylaxis.

INTRODUCCIÓN

Muchos de los objetos de uso común están hechos de látex. Se dice que hay más de 40,000 productos diferentes usados hoy en día que están fabricados con este material.¹

El látex es el material obtenido de la savia lechosa, sintetizada por células laticíferas especializadas y de la corteza dañada del árbol *Hevea brasiliensis* que se encuentra principalmente al sur México, en los estados de Veracruz, Oaxaca, Chiapas y Quintana Roo, así como en otras regiones del mundo. Dicha savia es la principal fuente de

Recibido: 22/03/2023. Aceptado: 11/10/2023.

Correspondencia:

Sara Elva Espinosa-Padilla

E-mail: saraelvaespino@gmail.com



la producción de dispositivos comerciales de látex a partir de caucho natural. Está compuesta por acetona (resinas, ácidos grasos, etcétera), ceniza, agua, enzimas y proteínas. El principal componente del látex es el hidrocarburo polimérico cis-1,4-poliisopreno, y corresponde a 1-2% de su peso que se distribuye de forma heterogénea en la savia.²⁻⁵

El primer reporte de alergia fue descrito en 1979 por Nutter. En los 80, los guantes de látex se usaban cada vez más para prevenir la propagación de enfermedades como la hepatitis B y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los informes relacionados con la exposición a este material aumentaron en las décadas de 1980 y 1990, por el creciente uso de dispositivos médicos de látex.^{6,7}

La alergia al látex es una reacción de hipersensibilidad inmediata, causada por la exposición previa a productos que contienen las proteínas de látex y se desencadena en las personas con IgE específica para este material, donde también intervienen algunas células.⁸

Los componentes de la proteína de látex generan reacciones de hipersensibilidad tipo I específica de este material y los aceleradores con antioxidantes generan dermatitis de contacto secundaria a reacciones de hipersensibilidad tipo IV. La hipersensibilidad al látex es una reacción inmunitaria en la que intervienen IgE y células epiteliales. Es desencadenada por las proteínas del látex y se produce cuando los sujetos sensibilizados se exponen a materiales que contienen estas proteínas. Como resultado se observan manifestaciones que van desde urticaria hasta anafilaxia.^{4,7,8}

En los países en vías de desarrollo, como México, existen algunas profesiones que tienen sobreexposición constante al látex, particularmente en el área de la salud, donde el uso de guantes como parte del equipo de protección personal expone al personal a un mayor riesgo de desarrollar sensibilización alérgica. Otro grupo en riesgo son los pacientes con malformaciones congénitas que son sometidos a diversos procedimientos donde se utilizan materiales y equipos fabricados con látex, destacando los niños con espina bífida y malformaciones urogenitales.^{2,4,5}

La reducción en la producción de guantes de látex en algunos países y las campañas de salud pública para tratar de disminuir su uso o utilizar otras opciones han dado lugar a una reducción significativa de personas con alergia al látex. En caso de sensibilización a uno o más compuestos de los subproductos de látex, se pueden usar guantes de vinilo desechables como alternativa. Sin embargo, debido a la poca disponibilidad, mayor riesgo de microperforaciones, los guantes de vinilo desechables no parecen ser una opción viable, como lo han sido los guantes desechables de nitrilo o látex.⁶

ANTECEDENTES

Desde 1600 a. C. se ha documentado el uso de látex en Mesoamérica (Veracruz, México) en juegos con pelotas de

hule. En 1843 d. C. el descubrimiento de la vulcanización permitió la estabilidad del hule y la producción de guantes, pero fue hasta 1878 cuando se concedió la primera patente de guantes quirúrgicos de látex.^{9,10}

La primera reacción alérgica de tipo inmediato registrada al látex parece haber involucrado urticaria y edema laríngeo después de la exposición dental a este material en 1927. El segundo informe documentado involucró asma que fue provocada por los vapores emitidos por un cable eléctrico recubierto de hule que se calentó por la corriente que lo atravesaba; pero fue hasta 1984 cuando se reportó la primera reacción anafiláctica asociada a guantes quirúrgicos.^{11,12}

En 1987, tras el descubrimiento del VIH, el personal de salud comenzó a utilizar los guantes de látex de forma excesiva con la finalidad de protegerse de la transmisión de éste y otros virus como el de la hepatitis C. Esto derivó en que tan sólo dos años más tarde se reportaran eventos adversos graves, por ejemplo, dos casos de anafilaxia en niños con espina bífida, un caso de anafilaxia causada por la exposición al condón de látex, otros casos de anafilaxia inducida por este material, y una posible relación entre la alergia al látex y los alimentos.¹³⁻²⁰

Treinta años más tarde y debido al uso excesivo de guantes y materiales intrahospitalarios de látex en Estados Unidos de América se prohibió la venta de guantes de látex.²¹

EPIDEMIOLOGÍA

En marzo de 2006 se estimó una prevalencia mundial de alergia al látex de 1%, con un rango de 0 a 6.5%. En los últimos años se calcula que en Estados Unidos hay entre 2.7 y 16 millones de personas con alergia a látex. Sin embargo, en la actualidad en México hay pocos datos sobre la prevalencia de alergia a este material.^{2,22}

Por otro lado, se sabe que las personas expuestas al látex, como niños con antecedente de más de tres intervenciones quirúrgicas tienen sensibilización al látex documentada mediante pruebas cutáneas en hasta en 30%.²²

En los trabajadores de la salud la prevalencia de alergia al látex es de 10-45% y en los niños con espina bífida de 25 a 72%.²

Cerca de 50% de los artículos médicos de uso en el quirófano contienen látex, por lo cual es la segunda causa de anafilaxia perioperatoria, responsable de entre 12 y 16.7% de los casos.²³⁻²⁵

En 2017 se reportó una prevalencia de 4.3% de alergia a látex en estudiantes de medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara. Se encontró que los antecedentes personales de importancia fueron las comorbilidades atópicas (rinitis y dermatitis) y alergia a frutas como kiwi, piña, durazno y pera. Los antecedentes heredofamiliares más relevantes encontrados fueron tener padres con padecimientos como rinitis alérgica y asma.²⁶

Otro estudio, publicado en 2018, en el Hospital General de México, incluyó a 92 médicos residentes de áreas quirúrgicas y se observó que las especialidades con mayor proporción de sensibilización alérgica al látex fueron cirugía general y urología. Los factores de riesgo asociados fueron la estancia en el quirófano por más de cinco horas durante uno a tres años, así como padecer enfermedades alérgicas concomitantes.⁵

FACTORES DE RIESGO

Algunos factores que predisponen a desarrollar alergia al látex son aquellos que incluyen su exposición constante, por ejemplo, ser profesional de salud, estilista o un paciente que requiere múltiples cirugías donde se utilizan materiales con base en látex como los enfermos con mielomeningocele, espina bífida, anomalías genitourinarias, atresia esofágica, gastrosquisis, onfalocele, parálisis cerebral. Otros factores asociados son la atopia y ciertas variantes genéticas para IL-13 e IL-18.⁵

FISIOPATOLOGÍA

Se han logrado identificar cerca de 250 polipéptidos de látex, de los cuales 60 tienen unión a IgE y sólo 15 tienen un nombre oficial otorgado por parte del Comité de Nomenclatura Internacional de Alérgenos que llevan el nombre de *H. brasiliensis* (Hev b) del 1 al 15.²⁷

Al centrifugar la savia de látex, hay separación de los alérgenos entre la fase de goma (27%) y dos fases de suero, B (25%) y C (48%). Estas últimas son solubles en agua (Figura 1).

En la fase de goma están los alérgenos Hev b1 y Hev b3. En el suero B, Hev b2, Hev b4, Hev b6.01, Hev b6.02, Hev b6.03, Hev b7.01, Hev b10, Hev b11, Hev b10; y en el suero C, Hev b5, Hev b 7.02, Hev b8 y Hev b9. Estos alérgenos tienen diferentes características (Tabla 1).²⁷

Determinantes de carbohidratos de reacción cruzada (CDD). Las proteínas de látex tienen glicoproteínas con potencial de actividad cruzada que clínicamente no tiene relevancia, pero su determinación es importante en pacientes con IgE inespecífica contra el látex con alergia al polen o al veneno de himenópteros y síndrome látex-fruta; las frutas que de manera más común están involucradas en este síndrome son el aguacate, el plátano, la castaña y el kiwi (Figura 2).²⁷

La sensibilización inicia después de la exposición directa con piel y mucosas de estas proteínas mediante inhalación o ingesta. Esto es dependiente de la ruta de exposición, susceptibilidad individual, la frecuencia y la dosis, se dice que con una concentración mayor de 6 ng/m³ habrá mayor sensibilización.⁵

La alergia al látex es mediada por dos mecanismos de hipersensibilidad:

Reacción de hipersensibilidad tipo I: es dependiente de IgE y requiere sensibilización previa. Las manifestaciones como urticaria, rinoconjuntivitis, síntomas respiratorios y anafilaxia son características de este tipo de hipersensibilidad que comienzan dentro de los primeros minutos postexposición. Las manifestaciones varían según la ruta

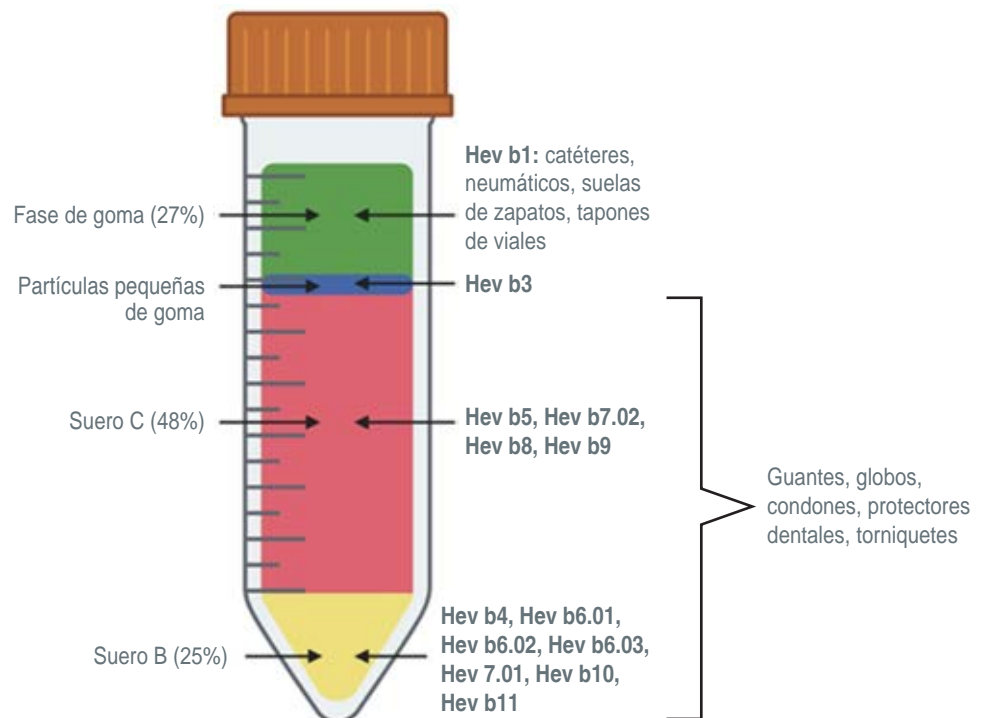


Figura 1:

Separación por centrifugación de los compuestos de látex. Tomado y modificado de: Matricardi PM et al.²⁷

Tabla 1: Componentes moleculares del látex.

Componente molecular	Peso molecular (kDa)	Función biológica e implicaciones clínicas
Hev b1 o factor de elongación del látex	14.6	Proteína participe en la síntesis de poliisopreno que le da las características de resistencia, flexibilidad y duración a los objetos hechos de látex. Debe tener contacto directo con las mucosas, ya que no se aeroliza. Este alérgeno se ha visto involucrado en 81% de los niños con espina bífida y alergia al látex y en 52% de los trabajadores del área de la salud
Hev b2 o beta-1,3-glucanasa	34	Una defensina PR-3 que da protección a la planta ya que cataliza la hidrólisis de polímeros que componen la pared de los hongos. De 20-40% de los pacientes con esta alergia al látex tienen IgE específica para este alérgeno
Hev b3 o proteína de partícula pequeña de látex	24	Proteína de elongación de membranas. Es responsable de la alergia a látex en 32% de los trabajadores de la salud y de 83% en niños alérgicos al material, sobre todo en aquellos con espina bífida
Hev b4 u homólogo de lecitinasa	53-55	Lipasa esterasa homóloga de la lectinasa. La producción de IgE contra este alérgeno es de 65% en trabajadores del área de la salud que están sensibilizados a las proteínas del látex y de 77% en niños con espina bífida y la misma sensibilización
Hev b5 o proteína ácida de látex	16	Es rica en ácido glutámico y prolina de las células laticíferas. Tiene una relación con alergia al látex en 92% en los trabajadores del área de la salud y niños con espina bífida. Es un componente crítico que muestra mayor sensibilidad en las pruebas cutáneas y serológicas
Hev b6.01 o proheveína	20	Cinasa precursora de heveína. Tiene dos componentes alérgicos que son la heveína N-terminal (Hev b6.02) y C-terminal (Hev b6.03). Genera entrecruzamiento con cinasas, por lo que genera síndrome de látex-fruta con más de 25 tipos de frutas
Hev b6.02 o heveína	4.7	Conforma a la heveína madura. Tiene cuatro puentes de disulfuro formados por cisteína, que son los responsables de la unión a la IgE específica. Esta proteína es abundante en el látex de los guantes. Responsable de 80% de la sensibilización alérgica al látex en el personal de salud y de 56-80% en los niños con espina bífida
Hev b6.03 o fragmento terminal C	14	Es el otro dominio terminal de la heveína y es un inductor principal para la proliferación motivo de unión a HLA-DR4. Es el responsable de 40% de sensibilización alérgica al látex
Hev b7.01 u homólogo de patatina de suero B y b7.02 u homólogo de patatina de suero C	42.9	Ambas formas son un alérgeno que hace reacción cruzada con su homólogo, la patatina, que da protección a la planta de la papa. Está involucrada en 45% de la alergia al látex de los trabajadores de la salud
Hev b8 o profilina	15	Panalérgeno que hace reacción cruzada con algunas frutas como el kiwi y el plátano, y es el responsable en 39% de la alergia al látex
Hev b9 o enolasa	48-51	Hace antigenicidad cruzada con enolasas de hongos, levaduras y mohos y sensibiliza en 14% a las personas con alergia al látex
Hev b10 o superóxido dismutasa	26	Es homólogo de manganeso superóxido dismutasa del <i>Aspergillus spp.</i> Dos de cada 20 pacientes con alergia al látex producen IgE específica para este alérgeno
Hev b11 o quitinasa	30	Dominio de unión de quitina con baja reacción cruzada con Hev b6.02
Hev b12 o proteína de transferencia de lípidos	30	Hace reacción cruzada con diferentes plantas y es el responsable de IgE específica en 24% de los pacientes alérgicos al látex
Hev b13 o esterasa	42	El 62% de los trabajadores de la salud alérgicos al látex muestran prueba cutánea positiva a este alérgeno
Hev b14 o hevamina	30	Tiene actividad de lisozima y quitinasa
Hev b15 o inhibidor de serina proteasa	7.5	Realiza la función de inhibir la actividad serina proteasa

Adaptada de: Arroyo-Cruz ME et al;⁵ Kelly KJ et al;²⁸ Chong Quero LE et al.²⁹

de exposición (cutánea, percutánea, mucosa o parenteral), cantidad y características de los alérgenos, nivel de sensibilidad y factores individuales (Figura 3).^{5,28}

Reacción de hipersensibilidad tipo IV: producida por antioxidantes de látex como tiuram y carbamatos. Es mediada por inmunidad celular y produce hasta 80% de las reacciones al látex; las manifestaciones cutáneas

se inician de seis a 48 horas postexposición en forma de eritema, vesículas y descamación. Clínicamente se manifiesta como eccema crónico con episodios de ataques agudos recurrentes de prurito, a veces vesicular. También se observa dermatitis de contacto debida a los aditivos utilizados en el procesamiento del caucho de látex (p. ej., 1,3-difenilguanidina) (Figura 4).⁵

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La rinitis, rinoconjuntivitis, tos y asma son manifestaciones respiratorias de alergia al látex causadas por contacto con partículas de látex absorbidas por almidón de maíz utilizado como un polvo lubricante para facilitar la colocación de los guantes.³⁰

El broncoespasmo puede ser la primera manifestación de alergia al látex y es más frecuente que aparezca en

trabajadores con antecedentes de contacto inicial a látex, reacciones cutáneas y/o rinoconjuntivitis que representan la progresión de la sensibilización después de la persistencia de la exposición al alérgeno. La bronquitis eosinofílica secundaria a exposición al látex es una manifestación clínica respiratoria infrecuente.⁸

Otra manifestación clínica es la dermatitis de contacto, que es la reacción más común ya que no necesita exposición

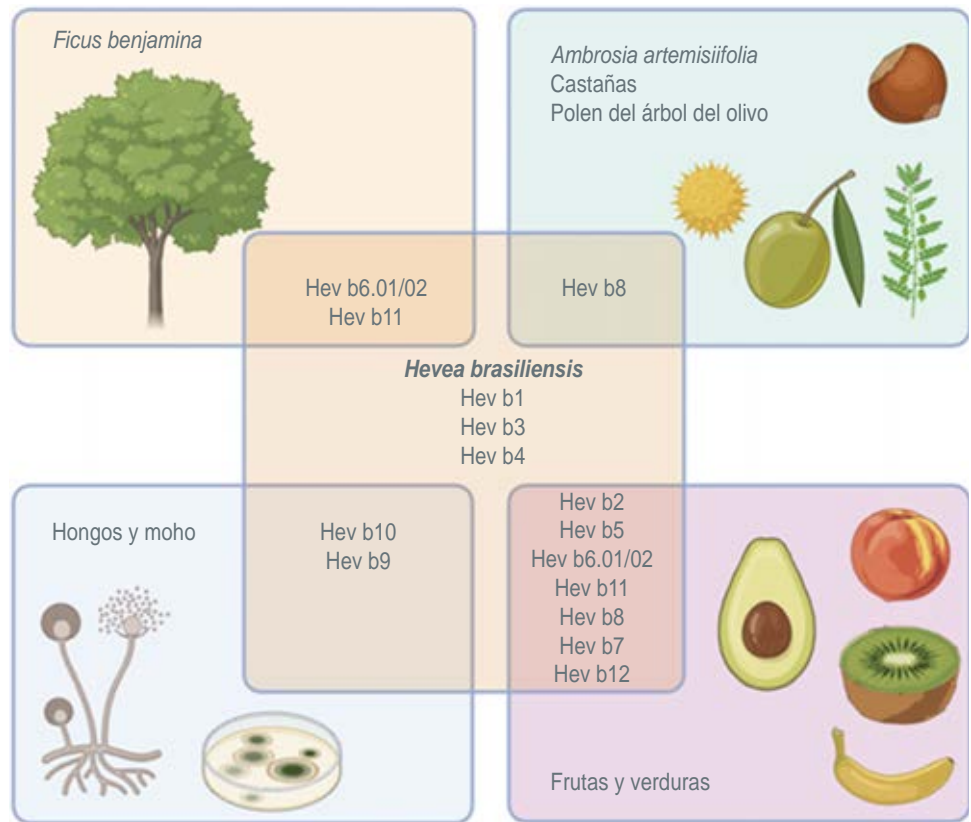


Figura 2:

Reactividad cruzada del síndrome látex-fruta y alérgenos de importancia. Tomado y modificado de: Matricardi PM et al.²⁷

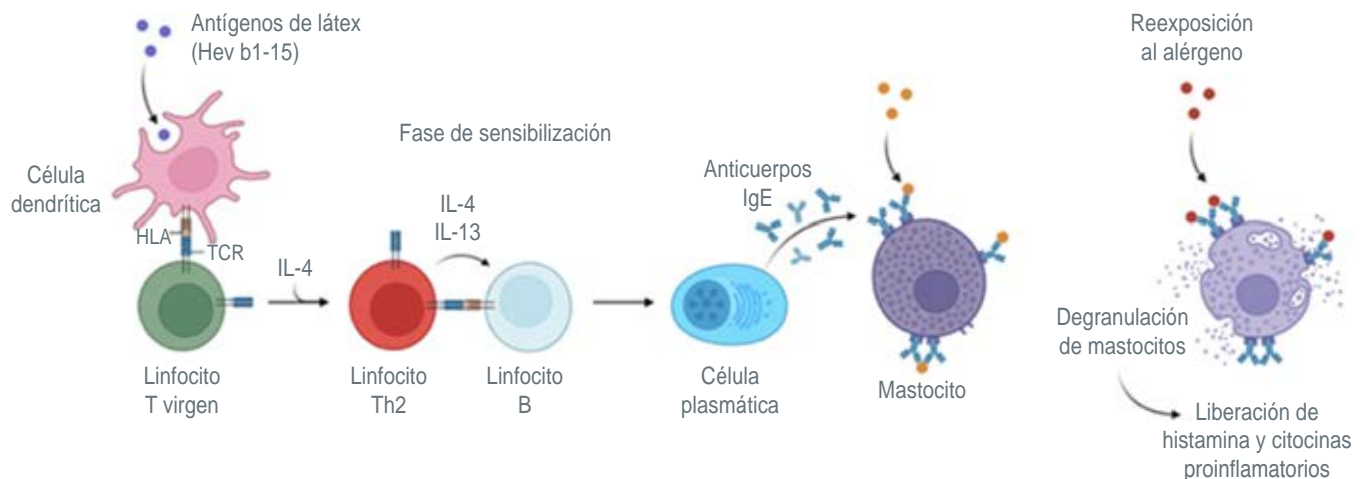


Figura 3: Reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE, originada por compuestos del látex (Hev b1-15).

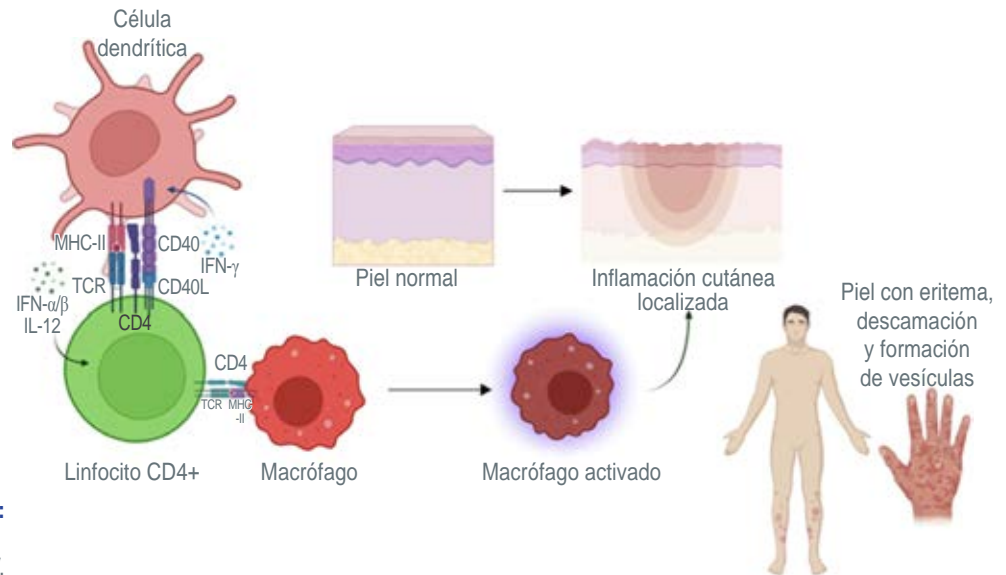


Figura 4:

Reacción de hipersensibilidad tipo IV.

Tabla 2: Alimentos con reacción cruzada al látex.

Radiactividad cruzada	Alimentos
Alta	Aguacate, plátano, kiwi, castaña
Moderada	Manzana, zanahoria, apio, melón, papaya, jitomate
Baja o indeterminada	Chabacano, yuca, ricino, cereza, garbanzo, coco, pepino, eneldo, berenjena, higo, uva, avellana, yaca, lichi, mango, durazno, orégano, maracuyá, cacahuete, pera, pimienta, calabaza, centeno, fresa, mariscos, soya, semillas de girasol, tabaco, nabo, nuez, trigo, calabacín

Tomado y modificado de: Allergy & Asthma Network.³³

previa y se asocia a los aditivos químicos en el procesamiento del látex. Esta reacción se caracteriza por la presencia de prurito, *rash*, inflamación; su aparición comienza de minutos a horas tras la exposición, pero la manifestación alérgica más grave es la anafilaxia que puede llegar a ser fatal.⁵

En el Instituto Nacional de Pediatría se realizó un estudio retrospectivo sobre alergia al látex y se observó que 67% de los pacientes eran hombres, 71% tenía alguna malformación congénita, 100% tenía el antecedente de procedimientos quirúrgicos, de los que, hasta 72% se realizaron antes de los 12 meses de vida y 80% necesitó más de una intervención quirúrgica; en 67% tenían comorbilidades alérgicas y 81% tuvo reacciones alérgicas leves a moderadas como angioedema y urticaria. Sólo hubo tres casos de anafilaxia sin llegar a ser fatales.³¹

Síndrome de látex-fruta

De 30 a 50% de los pacientes con alergia al látex presentan alergia a algunas frutas y/o verduras, ya que éstas llegan a hacer entrecruzamiento con las proteínas del látex en menor o mayor proporción, dependiendo del tipo de alimento (Tabla 2).^{5,32,33}

Es posible que aeroalérgenos de *Ficus benjamina* y *Euphorbia pulcherrima* muestran reactividad cruzada con el látex.²

DIAGNÓSTICO

La historia clínica es el indicador más confiable para el diagnóstico. Hay que interrogar sobre si es trabajador del área de la salud, si usa guantes o está expuesto a látex con regularidad, si tiene alguna erupción cutánea, cirugía previa y si alguna fue antes de los 12 meses de edad, si padece alguna otra alergia o si toma betabloqueadores.³²

Interrogar dirigidamente si hay urticaria, prurito en los labios, garganta u otro síntoma al comer o manipular los alimentos citados en la Tabla 2.^{34,35}

En el caso de la dermatitis de contacto, sobre todo en personas con uso frecuente de guantes de látex, hay que interrogar si por el uso de esto presenta exantema, prurito, descamación o supuración de la piel, si no han empeorado estos síntomas y si ha cambiado la marca de guantes y aun así persisten los síntomas; también se deben preguntar síntomas sugestivos de urticaria como

eritema o edema de manos, vesículas, prurito, eritema ocular, estornudos en salva, secreción, prurito o congestión nasal, o en el paladar, disnea, sibilancias, opresión torácica o dificultad para respirar (por la capacidad del látex para producir aerosoles). También se debe preguntar si ha presentado síntomas después de procedimientos y exámenes dentales, rectales o por el uso de condones, diafragmas u otro objeto sexual, con el uso de gomas, bandas elásticas o al inflar globos.³²

Las pruebas cutáneas tienen una sensibilidad de 95-99%. La especificidad va de 96-100% y deben hacerse con una concentración de 0.001 a 1 mg/mL de proteína. Los extractos de látex son inestables y con potencia variable (Figura 5).^{5,27}

Las pruebas de parche miden las reacciones de hipersensibilidad retardada que no son atribuibles al látex, sino a las sustancias utilizadas durante su fabricación, por lo que no es un diagnóstico de rutina.²⁷

Las pruebas serológicas tienen variabilidad en su sensibilidad según el método que se utilice. En el caso de ImmunoCAP es de 76%, ImmunoCAP-ISAC de 55% e Immulonite > 95%, por lo que puede llegar a una gran cantidad de falsos negativos, además que una prueba positiva puede volverse negativa una vez que fue retirado el alérgeno. Esta prueba debe hacerse de cuatro a seis semanas después de una reacción anafiláctica.^{5,27}

Las pruebas de provocación son el estándar de referencia, pero son poco usadas por sus efectos adversos. Son útiles en el caso de un paciente con historia clínica discordante y prueba cutánea positiva, pero asintomática. Las reacciones cutáneas y de vías respiratorias altas y bajas son criterios para su realización.²⁷

Los basófilos son las células efectoras en sangre periférica de las reacciones mediadas por IgE, por lo que la prueba de activación de basófilos es eficaz para la detección de alergia al látex, teniendo sensibilidad de 93% y especificidad de 91.7%.^{27,35}

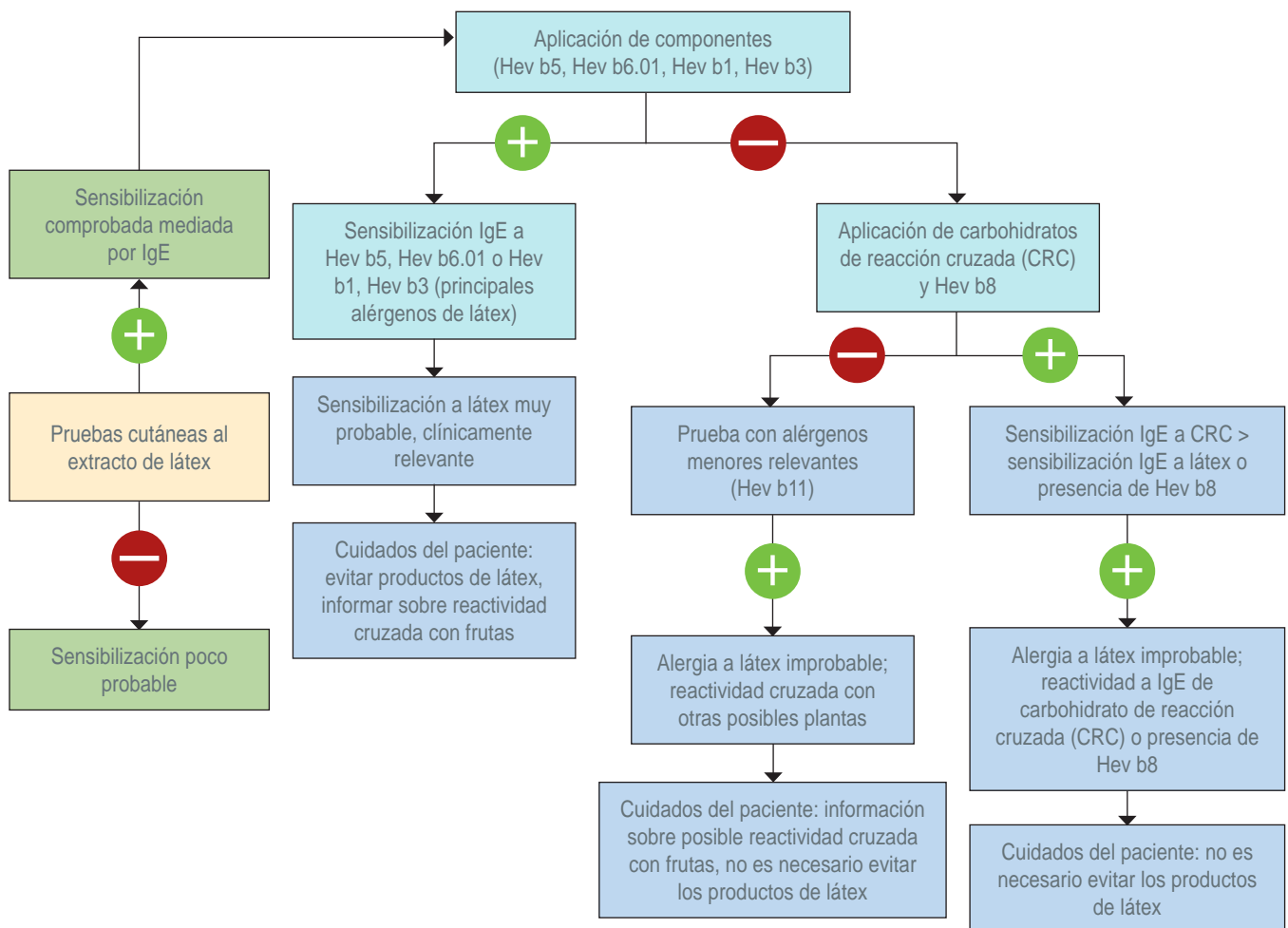


Figura 5: Diagnóstico y manejo por sospecha de alergia al látex o sospecha de polisensibilización en pacientes con IgE específica positiva al látex. Tomado y modificado de: Matricardi PM et al.²⁷

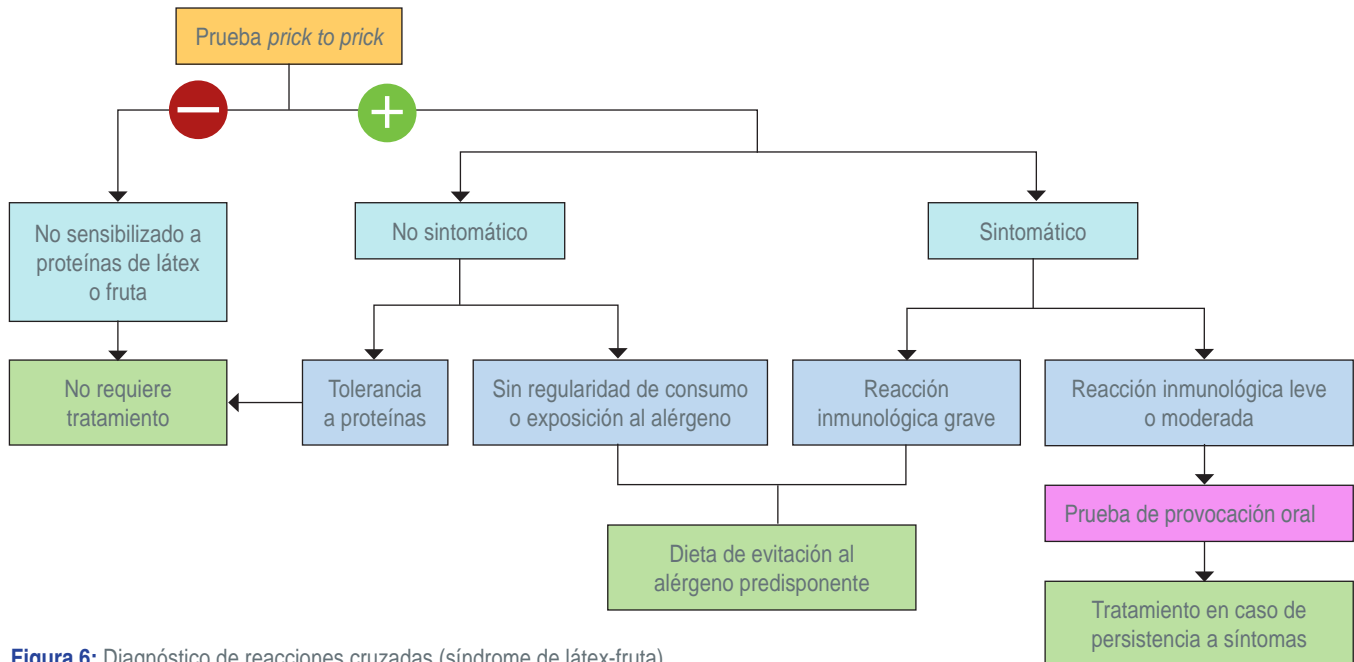


Figura 6: Diagnóstico de reacciones cruzadas (síndrome de látex-fruta).

Tomado y modificado de: Kleine-Tebbe J et al.²

Tabla 3: Protocolo para pacientes con alergia al látex que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos.

<p>Identificar al paciente con un brazalete e informar al personal médico</p> <p>Quirófano libre de látex</p> <p>Premedicación con antihistamínicos o corticoides 72 horas antes de la cirugía:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clorfenamina 0.35 mg/kg/día fraccionado en 4-6 días - Metilprednisolona 1-2 mg/kg/día cada 6 horas <p>Utilizar anestésicos con baja capacidad histamino-liberadora como etomidato, ketamina, halogenados, benzodiacepinas, lidocaína, bupivacaína, fentanilo, alfentanilo, droperidol, pancuronio, vecuronio</p> <p>Los fármacos deben administrarse con lentitud y diluidos, de preferencia que sean un número reducido de medicamentos</p> <p>Siempre estar atentos para una posible anafilaxia</p>
--

Tomado y modificado de: Servicio Andaluz de Salud.³⁶

La prueba para determinar si existe sensibilización cruzada con alimentos es el *prick test* o *prick to prick*. También, si se ha logrado identificar el alérgeno, podría bastar sólo con la evitación (Figura 6).²⁹

TRATAMIENTO

Las estrategias para prevenir o controlar los síntomas, sobre todo en una intervención quirúrgica, son la farmacoterapia, terapia anti-IgE y, la más importante, la evitación. Los antagonistas H1 y corticosteroides no previenen la reacción, pero pueden disminuirla (Tabla 3).³⁶

En el caso de los alimentos, se deben evitar los que produzcan reacción cruzada y no manipularlos con guantes de látex.³⁶

Inmunoterapia

Es recomendada para pacientes que no pueden evitar por completo la exposición al látex, pero hay una alta incidencia de efectos adversos para ser recomendada de forma habitual, por lo que en México, hasta ahora, no está autorizada su comercialización y administración por parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).³⁷

Omalizumab

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al dominio CH3 cerca del sitio de unión de los receptores Fc de IgE tipo I de alta afinidad a la IgE humana,

puede neutralizar la IgE libre e inhibir la vía alérgica de la IgE.^{38,39}

El uso de omalizumab aún se encuentra en estudio; sin embargo, fue recién publicado, en 2019, el caso de una enfermera de 48 años que desde 2011 fue diagnosticada con urticaria por contacto al látex; le administraron anti-histamínicos y glucocorticoides sin mejoría, por lo que fue tratada con 300 mg de omalizumab mostrando remisión total a las dos semanas.⁴⁰ Las indicaciones actuales para el tratamiento con este medicamento se limitan al asma alérgico persistente grave y la urticaria crónica espontánea, siempre que no se controle con el tratamiento convencional anti-H1 a la dosis máxima.³⁹

CONCLUSIÓN

Los países en vías de desarrollo donde el uso de materiales hechos con látex es frecuente, mantienen altas tasas de prevalencia en alergia a este material. Es importante conocer los factores de riesgo, alérgenos mayores, reacciones cruzadas, manifestaciones clínicas y métodos de diagnóstico para aplicar las estrategias de tratamiento; la más importante es la evitación.

AGRADECIMIENTOS

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

REFERENCIAS

- Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica [Internet]. Disponible en: <https://seicap.es/>
- Kleine-Tebbe J, Jakob T. Molecular allergy diagnostics using IgE singleplex determinations: methodological and practical considerations for use in clinical routine: part 18 of the series molecular allergology. *Allergo J Int*. 2015; 24: 185-197. doi: 10.1007/s40629-015-0067-z.
- NaturaLista México [Internet]. NaturaLista México. Disponible en: <https://www.naturalista.mx/>
- Raulf M. Current state of occupational latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020; 20 (2): 112-116. doi: 10.1097/ACI.0000000000000611.
- Arroyo-Cruz ME, Collado-Chagoya R, Hernández-Romero J, Elíosa Alvarado-Gumaro A, García-González AC, Campos-Gutiérrez RI et al. Sensibilización y alergia a látex en residentes quirúrgicos del Hospital General de México. *Rev Alerg Mex*. 2018; 65 (2): 128-139. doi: 10.29262/ram.v65i2.331.
- Kawai M, Kondo Y, Nakajima Y, Tsuge I, Yoshikawa T, Yagami A et al. Changes in the characteristics of patients with latex allergy from 1999 to 2014. *Fujita Med J*. 2020; 6 (3): 67-72. doi: 10.20407/fmj.2019-013.
- Nucera E, Aruanno A, Rizzi A, Centrone M. Latex allergy: current status and future perspectives. *J Asthma Allergy*. 2020; 13: 385-398. doi: 10.2147/JAA.S242058.
- Poley GE Jr, Slater JE. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105 (6 Pt 1): 1054-1062. doi: 10.1067/mai.2000.106925.
- Hosler D, Burkett SL, Tarkanian MJ. Prehistoric polymers: rubber processing in ancient Mesoamerica. *Science*. 1999; 284 (5422): 1988-1991. doi: 10.1126/science.284.5422.1988.
- Randers-Pehrson JD. *The surgeon's glove*. Springfield, Ill: Thomas; 1960. p. 95.
- Stern G. Überempfindlichkeit Gegen Kautschuk als Ursache von Urticaria und Quinckeschem odem. *Klin Wochenschr*. 1927; 6: 1096-1097. doi: 10.1007/BF01890315.
- Turjanmaa K, Reunala T, Tuimala R, Karkkainen T. Severe IgE mediated allergy to surgical gloves [abstract]. *Allergy*. 1984; 39: S2.
- Sutton MY, Jones RL, Wolitski RJ, Cleveland JC, Dean HD, Fenton KA. A review of the centers for disease control and prevention's response to the HIV/AIDS crisis among Blacks in the United States, 1981-2009. *Am J Public Health*. 2009; 99 Suppl 2 (Suppl 2): S351-S359. doi: 10.2105/AJPH.2008.157958.
- Slater JE. Rubber anaphylaxis. *N Engl J Med*. 1989; 320 (17): 1126-1130. doi: 10.1056/NEJM198904273201707.
- Gerber AC, Jorg W, Zbinden S, Seger RA, Dangel PH. Severe intraoperative anaphylaxis to surgical gloves: latex allergy, an unfamiliar condition. *Anesthesiology*. 1989; 71 (5): 800-802. doi: 10.1097/0000542-198911000-00031.
- Taylor JS, Cassettari J, Wagner W, Helm T. Contact urticaria and anaphylaxis to latex. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 21 (4 Pt 2): 874-877. doi: 10.1016/s0190-9622(89)70271-1.
- Morales C, Basomba A, Carreira J, Sastre A. Anaphylaxis produced by rubber glove contact. Case reports and immunological identification of the antigens involved. *Clin Exp Allergy*. 1989; 19 (4): 425-430. doi: 10.1111/j.1365-2222.1989.tb02409.x.
- Turjanmaa K, Reunala T. Condoms as a source of latex allergen and cause of contact urticaria. *Contact Dermatitis*. 1989; 20 (5): 360-364. doi: 10.1111/j.1600-0536.1989.tb03173.x.
- Spaner D, Dolovich J, Tarlo S, Sussman G, Buttoo K. Hypersensitivity to natural latex. *J Allergy Clin Immunol*. 1989; 83 (6): 1135-1137. doi: 10.1016/0091-6749(89)90457-0.
- Leynadier F, Pecquet C, Dry J. Anaphylaxis to latex during surgery. *Anaesthesia*. 1989; 44 (7): 547-550. doi: 10.1111/j.1365-2044.1989.tb11438.x.
- Ebied AM, Cooper-DeHoff RM. 2017 is banner year for drug approvals by the food and drug administration. *Am J Med*. 2018; 131 (9): 1025-1033. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.02.034.
- Macías-Robles AP, Morán-Mendoza AR. Prevalencia de sensibilización al látex mediante prueba cutánea (prick test) en pacientes con malformaciones genitourinarias con más de tres intervenciones quirúrgicas. *Rev Alerg Mex*. 2016; 63 (2): 154-162. doi: 10.29262/ram.v63i2.140.
- Suli C, Parziale M, Lorini M, De Silva E, Miadonna A, Tedeschi A. Prevalence and risk factors for latex allergy: a cross sectional study on health-care workers of an Italian hospital. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004; 14 (1): 64-69.
- Lieberman P. Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110 (2 Suppl): S64-S69. doi: 10.1067/mai.2002.124970.
- Kannan JA, Bernstein JA. Perioperative anaphylaxis: diagnosis, evaluation, and management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35 (2): 321-334. doi: 10.1016/j.iac.2015.01.002.
- Bedolla-Barajas M, Macriz-Romero N, Jara-Ettinger AC, Macriz-Romero M, Fregoso-Fregoso M, Morales-Romero J. Autorreporte de alergia al látex en estudiantes de medicina: prevalencia y factores asociados. *Rev Alerg Mex*. 2018; 65 (1): 10-18. doi: 10.29262/ram.v65i1.290.
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27 Suppl 23: 1-250. doi: 10.1111/pai.12563.
- Kelly KJ, Sussman G. Latex allergy: where are we now and how did we get there? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5 (5): 1212-1216. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.029.

29. Chong Quero LE, Orozco Martínez S, Huerta López JG. Alergia al látex. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2004; 13 (2): 44-52.
30. Vandenplas O, Froidure A, Meurer U, Rihs HP, Riffart C, Soetaert S et al. The role of allergen components for the diagnosis of latex-induced occupational asthma. *Allergy.* 2016; 71 (6): 840-849. doi: 10.1111/all.12872.
31. Rodríguez GM, Mendoza HDA, Pedroza MA, Orozco MMS. Características clínicas de pacientes pediátricos con alergia a látex. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2017; 26 (2): 41-44.
32. ACAAI Public Website [Internet]. American College of Allergy Asthma and Immunology | ACAAI Patient. Available in: <https://acaai.org/>
33. Allergy & Asthma Network [Internet]. Latex Allergy and Foods | Allergy & Asthma Network. Available in: <https://allergyasthmanetwork.org/allergies/latex-allergy/latex-allergy-foods/>
34. Sussman G, Gold M. Guidelines for the management of latex allergies and safe latex use in health care facilities. Arlington Heights, IL: Am College of Allergy Asthma and Immunology; 1996. www.acaaai.org/public/physicians/latex.htm.
35. Fundación BBVA. Impulso a la investigación y a las actividades culturales [Internet]. La alergia al látex. Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA. Disponible en: <https://www.fbbva.es/alergia/otras-enfermedades-alergicas/alergia-al-latex/>
36. Servicio Andaluz de Salud [Internet]. Página inicial | Servicio Andaluz de Salud - Junta de Andalucía. Disponible en: <https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/>
37. Nucera E, Mezzacappa S, Buonomo A, Centrone M, Rizzi A, Manicone PF et al. Latex immunotherapy: evidence of effectiveness. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018; 35 (2): 145-150. doi: 10.5114/ada.2018.75235.
38. Dantzer JA, Wood RA. The use of omalizumab in allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2018; 48 (3): 232-240. doi: 10.1111/cea.13084.
39. Aruanno A, Chini R, Nucera E. Efficacy of omalizumab in reducing latex allergy. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021; 38 (5): 921-923. doi: 10.5114/ada.2021.110072.
40. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, Le Gros V, Bourdeix I, Guyomarch-Cocco L et al. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113 (2): 360-361. doi: 10.1016/j.jaci.2003.11.020.



Caso clínico

Experiencia con el uso de dupilumab en pacientes con asma eosinofílica

Experience with the use of dupilumab in patients with eosinophilic asthma

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

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

† Hospital General de Zona (HGZ) No. 58. Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

Citar como: Cerda-Reyes S, Castellón-Benavides NK, Campos-Gutiérrez RI, Maldonado-Hernández JG, Cuevas MHA. Experiencia con el uso de dupilumab en pacientes con asma eosinofílica. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (3): 84-89. <https://dx.doi.org/10.35366/113854>

RESUMEN

Introducción: el asma eosinofílica es el fenotipo más común del asma grave. Dupilumab fue aprobado para su uso en México en 2017 como tratamiento complementario para asma grave no controlada con fenotipo T2 y/o eosinofílico en pacientes de 12 años. **Objetivo:** evaluar la respuesta a dupilumab en pacientes mexicanos con asma grave eosinofílica. **Material y métodos:** estudio observacional en pacientes mexicanos, en quienes se evaluó la respuesta a dupilumab a 12 meses de tratamiento. **Resultados:** después de 12 meses de tratamiento con dupilumab se documentó reducción en las exacerbaciones, mejoría en los cuestionarios ACT, reducción en la necesidad de broncodilatadores de rescate y en la dosis de los controladores de mantenimiento; mejoría en el FEV1. **Conclusión:** dupilumab es un medicamento eficaz en el manejo de pacientes con asma grave no controlada con fenotipo T2 o eosinofílico, sin presentarse hasta el momento efectos adversos.

Palabras clave: asma, dupilumab, IL-4, IL-13.

ABSTRACT

Introduction: eosinophilic asthma is the most common phenotype of severe asthma. Dupilumab was approved for use in Mexico in 2017 as an adjunctive treatment for severe uncontrolled asthma with T2 and/or eosinophilic phenotype in patients 12 years of age. **Objective:** to evaluate the response to Dupilumab in Mexican patients with severe eosinophilic asthma. **Material and methods:** observational study in Mexican patients, in whom the response to dupilumab was evaluated after 12 months of treatment. **Results:** after 12 months of treatment with dupilumab, a reduction in exacerbations, improvement in the ACT questionnaires, reduction in the need for rescue bronchodilators and in the dose of maintenance controllers was documented; improvement in FEV1. **Conclusion:** dupilumab is an effective medication in the management of patients with severe uncontrolled asthma with T2 and/or eosinophilic phenotype, with no adverse effects to date.

Keywords: asthma, dupilumab, IL-4, IL-13.

INTRODUCCIÓN

Dupilumab

Aproximadamente 20% de los pacientes con asma se encuentran descontrolados, con asma moderada a grave

con exacerbaciones recurrentes y persistencia de síntomas a pesar de terapia estandarizada máxima.¹ Pacientes con asma grave son aquéllos con terapia adecuada con altas dosis de esteroides inhalados y otros medicamentos controladores que persisten con disfunción importante y alto riesgo de exacerbaciones.²

Recibido: 01/03/2023. Aceptado: 14/03/2023.

Correspondencia:

Saraid Cerda-Reyes

E-mail: saraid23@yahoo.com.mx



La fisiopatología del asma está asociada con inflamación tipo 2 caracterizado por la presencia de interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5) e interleucina 13 (IL-13).³ Dichas interleucinas están implicadas en la proliferación de miofibroblastos bronquiales y músculo liso ocasionando remodelación de la vía aérea. Asimismo, promueven la supervivencia y maduración de eosinófilos. La IL-13 promueve la síntesis de IgE, hipersecreción de moco, hiperplasia de células caliciformes, fibrosis e hipersensibilidad de la vía aérea. En la mayoría de los pacientes con asma, la síntesis de inmunoglobulina E y la inflamación eosinofílica son estimulados por perfil de inflamación de tipo Th2.⁴ Se describen diversos biomarcadores de inflamación, principalmente la presencia de eosinófilos y neutrófilos en esputo evalúan la inflamación de la vía aérea y se han asociado a exacerbaciones, gravedad de la enfermedad y hospitalizaciones. La eosinofilia periférica y el uso de FeNO (fracción exhalada de óxido nítrico) se consideran marcadores sustitutos de eosinófilos en esputo.^{5,6}

El empleo de biomarcadores ha permitido establecer fenotipos para mejorar el tratamiento de cada paciente con asma grave, se clasifican en fenotipo de inflamación eosinofílica y no eosinofílica. El asma eosinofílica está mediada principalmente por citocinas de perfil Th2; la IL-4, IL-5 e IL-13 en comparación con el fenotipo no eosinofílico que con frecuencia es de inicio tardío y está asociado con IL-17.⁷

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG4 que se une a la subunidad alfa del receptor de interleucina-4 (IL-4R) e interleucina-13 (IL-13R α 1).⁸ Inicialmente se empleó en pacientes con dermatitis atópica, la cual se caracteriza por ser inflamación crónica de la piel con lesiones eccematosas y prurito intenso asociado con disfunción de la barrera epitelial y desregulación inmunológica mediada por citocinas inflamatorias tipo Th2.⁹

Los estudios de dupilumab en dermatitis atópica como LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 1 y LIBERTY AD CHRONOS revelaron eficacia en la mejoría de los síntomas, signos y calidad de vida de los pacientes, mostrando un perfil seguro y favorable por 16 semanas (SOLO 1 y SOLO 2) y 52 semanas (CHRONOS) en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave con inadecuada respuesta a medicamentos tópicos.¹⁰

Se utilizó en pacientes con dermatitis atópica, y fue autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) en 2017, posteriormente se iniciaron estudios en pacientes con asma grave, siendo aprobado en 2018 para su uso en pacientes con asma e inflamación eosinofílica.¹¹

Una proporción significativa de pacientes con asma moderada a grave continúan con mal control de sus síntomas y desarrollan exacerbaciones a pesar de la combinación de tratamiento con altas dosis de esteroide inhalado, cerca de la mitad de pacientes tendrán infla-

mación de la vía aérea refractaria al tratamiento con esteroides inhalados.

Un metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados de dupilumab en pacientes con asma descontrolada demostró mejoría en el volumen espiratorio forzado al primer segundo (FEV1), mejoría en la calidad de vida y disminución de 87% en exacerbaciones en comparación con grupo placebo.^{12,13}

Aproximadamente 45% de pacientes con asma grave usan glucocorticoides sistémicos para control de la enfermedad y prevenir exacerbaciones; sin embargo; al no ser selectivos tienen diversos efectos adversos. En un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado de 210 pacientes el tratamiento con dupilumab logró una reducción de 70.1% en uso de glucocorticoides, 80% de los pacientes redujeron 50% la dosis del glucocorticoide y 48% suspendieron su uso.¹⁴⁻¹⁶

El empleo de dupilumab a las 24 semanas en comparación con placebo ha mostrado mejoría significativa en el puntaje ACQ-5, síntomas matutinos, nocturnos y aumento de la calidad de vida medida por AQLQ.^{4,17}

Con la finalidad de homologar criterios para el uso de dupilumab en pacientes con asma grave, la guía de biológicos por la EAACI establece su uso en pacientes mayores de 17 años, eosinofilia periférica > 150 y/o FeNO > 20 ppb (partes por billón), pacientes con uso de esteroide sistémico o dosis altas de corticosteroide inhalado.¹⁸

En general es bien tolerado y se han observado pocos efectos secundarios como reacciones locales (16.8%), infecciones de vía aérea superior, cefalea y eosinofilia (4.1%).¹⁹ Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en menos de 1% de los pacientes. Dupilumab tiene riesgo de presentar eosinofilia, que puede conducir a condiciones serias como neumonía eosinofílica o vasculitis, aunque han sido reportes aislados, no ha sido significativo el incremento en la incidencia de eosinofilia severa.

Los aumentos transitorios en los recuentos de eosinófilos con el tratamiento con dupilumab no afectaron la eficacia y rara vez presentaron consecuencias clínicas.²⁰

Y su empleo no ha sido estudiado en pacientes embarazadas o en lactancia materna.²¹

En un meta análisis en donde se compara la eficacia de mepolizumab, benralizumab y dupilumab en asma grave eosinofílica, se describe que el dupilumab disminuye la exacebraciones anuales en un 0.32 comprado con placebo 0.23, mejoría en FEV 1 de 230 ml.²²

En el estudio QUEST en donde se enrolaron 1920 pacientes, de los cuales 1039 (55%) ten tenían obstrucción persistente del flujo aéreo, de los cuales presentaron mejoría dupilumab versus placebo mejoró la probabilidad de revertir la obstrucción del flujo aéreo y redujo significativamente las exacerbaciones graves en un 75% en pacientes con obstrucción persistente de la vía aérea. Por lo tanto en

pacientes con asma moderada a grave no controlada, el tratamiento con dupilumab facilita la reversión del estado de pacientes con obstrucción persistente de la vía aérea.²³

PRESENTACIÓN DEL CASO

En este estudio observacional se incluyeron pacientes con diagnóstico de asma grave con inflamación tipo 2 y/o eosinofílica que cumplieran con las siguientes características iniciales: tratados con dosis altas de corticosteroides más un segundo controlador, que en el último año han tenido dos o más exacerbaciones clínicamente relevantes y en quienes se documenta ≥ 150 eosinófilos/ μL en sangre periférica al momento de la evaluación o ≥ 300 eosinófilos/ μL en sangre periférica en los últimos 12 meses, criterios GINA 2019.

La respuesta del asma se evaluó a los 12 meses del inicio del tratamiento con Dupilumab con reducción en el número de exacerbaciones por año, disminución en la dosis de corticosteroides inhalados, mejoría en los cuestionarios de examen de control de asma (ACT), reducción en la necesidad de broncodilatadores de rescate y en la dosis de los controladores de mantenimiento, mejoría en el FEV1, reducción en esteroides inhalados y exacerbaciones.

Se incluyeron tres pacientes con las características mencionadas, a los cuales se les citó en el servicio de alergia e inmunología clínica para la aplicación supervisada del medicamento, previo consentimiento informado. La vía de administración es subcutánea de dupilumab 300 mg cada 15 días.

A continuación se hace una breve mención de cada uno de los pacientes incluidos.

Caso 1

Paciente femenino de 17 años de edad, dos hermanos con asma. Padecimiento actual: inició a los cuatro años de edad con tos seca, en ocasiones húmeda, de predominio nocturno, más de tres veces por semana así como la presencia de sibilancias, en número de dos en un año, no asociada a cuadro catarral, se manejaba con β_2 de acción corta con mejoría de los síntomas respiratorios. A los seis años fue referida al servicio de alergia e inmunología clínica integrando diagnóstico de rinitis alérgica y asma no controlada, se realizaron paraclínicos con inmunoglobulina E (IgE) de 542 UI/mL, eosinófilos en 230 cél., espirometría con reversibilidad de 12% con broncodilatador y pruebas cutáneas positivas a *dermatophagoides farinae* y *dermatophagoides pteronyssinus*, se inició tratamiento con budesónida 160/formoterol 4.5, salbutamol en caso necesario, montelukast 5 mg cada 24 horas e inmunoterapia específica para alérgeno *dermatophagoides* mezcla.

A pesar del tratamiento presentó crisis de asma, se verifica técnica de aplicación, se ajusta esteroide inhalado

Tabla 1: Características clínicas de los pacientes con asma grave.

Paciente, (sexo)	Edad	IMC	ICS (dosis)	Ciclos de OCS en el último año	Segundo controlador	Número de EoS al ingreso	IgE UI/mL	Atopia (PC positivas o IgE específicas)	ACT (pts.)	ACQ-5	Exacerbaciones en el último año	FeNO	Tx previo con biológico
1 (Femenino)	17	20.1	Budesónida 500 μg c/12 h	3	Formoterol 9 μg /12 h	240	104.8	Sí	8	3.4	3	13	Omalizumab del 2011 al 2019
2 (Femenino)	21	19.0	Budesónida 400 μg c/12 h	2	Formoterol 9 μg c/12 h + tiotropio	980	92.2	Sí	12	2	3	102	No
3 (Femenino)	16	19.2	Budesónida 1,000 μg /12 h	3	Formoterol 9 μg /12 h Tiotropio	560	572	Sí	5	4	5	140	Omalizumab 150 mg/mes dividido en 2 aplicación 2017 al 2020

IMC = índice de masa corporal. ICS = corticosteroide inhalado. OCS = corticosteroide sistémico. EoS = eosinófilos. IgE = inmunoglobulina E. PC positivas = pruebas cutáneas positivas. ACT = prueba de control del asma. ACQ-5 = cuestionario del control del asma-5. FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico. Tx = tratamiento.

y betabloqueador de acción prolongada (ICS/LABA) a budesónida 320/formoterol 9, así como un ciclo de prednisona 1 mg/kg/día. Por mala respuesta al tratamiento se inició anticuerpo monoclonal anti-IgE 300 mg subcutáneo cada 30 días con adecuada tolerancia. Estuvo libre de crisis de asma con examen de control de asma (ACT) en 25, permitiendo disminución de budesónida 160/formoterol 4.5 ICS/LABA continuando con inmunoterapia específica dermatofagoides mezcla.

Un año después presenta nueva crisis de asma requiriendo ciclo corto de esteroide sistémico, y se incrementó la dosis de CSI/LABA a 320 µg/formoterol 9.

En este año se mantuvo asintomática con espirometría sin respuesta significativa al broncodilatador, se disminuyó el omalizumab 150 mg cada 30 días y el ICS a dosis baja. Los dos años siguientes presentó una crisis por año, ameritando nuevos ciclos de esteroides y nuevo incremento de ICS/LABA. Estuvo por tres años con buena respuesta a biológico, pero en estos años de aplicación de biológico presentó rash generalizado y angioedema, por lo que se suspendió la aplicación de omalizumab y se realizó reabordaje. Durante la espera de llegada a México de dupilumab presentó tres crisis de asma.

Se repiten paraclínicos con IgE 104.8 UI/mL y eosinófilos 240 cél., las pruebas cutáneas continuaban con sensibilización a *dermatophagoides farinae*, *dermatophagoides pteronyssinus* y espirometría con obstrucción leve; se realizó la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) 13 ppb, por este motivo se decidió el inicio de dupilumab, ya que persistía con crisis de asma en número de tres años y había presentado rash con la aplicación de omalizumab. Después del inicio de dupilumab presentó una crisis de asma al disminuir el corticoesteroide inhalado, posteriormente a los 12 meses de la aplicación del biológico, con una espirometría normal sin respuesta significativa al broncodilatador, se logró la disminución de esteroide inhalado 40%. (Tablas 1 y 2).

Caso 2

Paciente femenino de 21 años de edad con antecedente de infecciones recurrentes desde los 10 años, por lo que se realizó amigdalectomía. Fue valorada por primera vez en el servicio de alergia e inmunología a los 15 años de edad con síntomas nasales moderados persistentes con paraclínicos, pruebas cutáneas de alergia con sensibilización a *dermatophagoides farinae*, *dermatophagoides pteronyssinus*, IgE 120 UI/mL y eosinófilos 230 cél. Se inició inmunoterapia alérgeno específica sublingual con *dermatophagoides* mezcla, antihistamínico, esteroide nasal con buena evolución clínica por 12 meses. Después de 12 meses con apego irregular a la inmunoterapia inició con disnea de medianos esfuerzos, por ello se inició esteroide inhalado budesónida 200 µg cada 12 horas, se cambió

a inmunoterapia subcutánea con una espirometría con obstrucción leve.

Dentro de su evolución persistió con eventos de tos, catalogada por clínica como asma parcialmente controlada, por esta razón se incrementa la dosis del ICS/LABA y se agrega antileucotrieno (LTRA), nuevo ciclo de esteroide vía oral. Se mantuvo controlada durante un año más y posteriormente con historia de tres nuevas crisis de asma con uso de esteroide sistémico, iniciando protocolo de asma grave con los siguientes estudios IgE 98.2 UI/mL, eosinófilos 980 cél., las pruebas cutáneas continuaban con sensibilización a *dermatophagoides farinae*, *dermatophagoides pteronyssinus*, *Phleum pratense*, *quercus robur* y se realizó la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) 102 ppb, por lo que se inició dupilumab 300 mg/2 mL cada 15 días de manera subcutánea.

Espirometría a los 12 meses del inicio del biológico sin respuesta significativa al broncodilatador con ACT 25, se baja la dosis de terapia inhalada a budesónida 200 µg cada 12 horas una inhalación, dupilumab 300 mg cada 30 días subcutánea (Tablas 1 y 2).

Caso 3

Paciente femenino de 16 años de edad con antecedente de infecciones de vías aéreas recurrentes, por lo que se realizó amigdalectomía con poca mejoría, ya que presentó una evolución de cinco años con tos más de dos veces por semana, motivo por el que fue referida al servicio de alergia e inmunología clínica a los 11 años de edad con antecedente de cinco años con tos más de dos veces por semana, no cianozante ni disneizante. Se realizaron pruebas cutáneas siendo positivas a *dermatophagoides farinae* y *dermatophagoides pteronyssinus*, IgE 1410 UI/mL y eosinófilos 460 céls. No puede realizar la espirometría, y se inició budesónida 160 µg/formoterol 4.5 cada 12 horas, antileucotrieno (LTRA), inmunoterapia alérgeno específica *dermatophagoides* mezcla.

Dentro de su evolución persistió con eventos de tos catalogados por clínica como asma parcialmente controlada, motivo por el que se incrementa la dosis del ICS/LABA y se agrega tiotropio con ocho crisis de asma en un año. Se inició tratamiento con omalizumab 150 mg cada 30 días de manera subcutánea, pero presentó cefalea intensa, por lo que se decidió premedicación de paracetamol, pero aun así persistió con cefalea, se ajusta dosis de omalizumab 75 mg cada 15 días de manera subcutánea con un control parcial durante dos años de biológico (en México sólo se contaba con omalizumab), motivo por el que se realizó abordaje para realizar cambio de biológico con los siguientes paraclínicos: IgE 572 UI/mL, eós. 560 céls., pruebas cutáneas con sensibilización *dermatophagoides farinae* y *dermatophagoides pteronyssinus*, tomografía pulmonar sin

Tabla 2: Valores relevantes al inicio y a los 12 meses posteriores a la aplicación de Dupilumab.

Paciente	ACT*	ACT†	ACQ5*	ACQ5†	Espirometría (junio 2020)	Espirometría (junio 2021)	FeNO	Exacerbaciones*	Exacerbaciones†	CSI*	CSI†
1	8	16	3.4	0.8	Basal CVF (1,800 mL y 91% predicho), VEF1 (1,200 mL y 70% predicho), VEF1/CVF 0.67 PEF 9,300 mL/s Post-BD VEF1 1,410 mL Reversibilidad 17% + 210 mL	Basal CVF (4,310 mL y 140% predicho), VEF1 (3,570 mL y 130% predicho), VEF1/CVF 0.88 PEF 7,580 mL/s Post-BD VEF1 3,680 mL Reversibilidad 3% + 110 mL	16	3	1	1,000 µg	600 µg
2	12	24	2	0.8	Basal CVF (3,050 mL y 73% predicho), VEF1 (2,300 mL y 73% predicho), VEF1/CVF 0.75 PEF 8,820 mL/s Post-BD VEF1 2,610 mL Reversibilidad 13% + 310 mL	Basal CVF (3,640 mL y 114% predicho), VEF1 (2,990 mL y 106% predicho), VEF1/CVF 0.91 PEF 8,130 mL/s Post-BD VEF1 3,090 mL Reversibilidad 3% + 100 mL	23	3	0	800 µg	400 µg
3	5	25	4	0.8	Basal CVF (2,360 mL y 84% predicho), VEF1 (1,720 mL y 70% predicho), VEF1/CVF 0.73 PEF 3,120 mL/s Post-BD VEF1 1,910 mL Reversibilidad 11% + 190 mL	Basal CVF (4,160 mL y 140% predicho), VEF1 (3,810 mL y 144% predicho), VEF1/CVF 0.100 PEF 5,760 mL/s Post-BD VEF1 3,889 mL Reversibilidad 3% + 79 mL	16	5	0	1,000 µg	400 µg

ACT = prueba de control del asma. ACQ-5 = cuestionario del control del asma-5. CSI = corticosteroides inhalados. FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico. CVF = capacidad vital forzada. PEF = flujo espiratorio máximo. Post-BD = posbroncodilatador. VEF1 = volumen espiratorio forzado el primer segundo.

* Antes de aplicación de dupilumab. † Después de aplicación de dupilumab.

alteraciones, FeNO en 140 ppb. Se inició primera aplicación de dupilumab en junio de 2020 con mejoría a los 12 meses de aplicación, libre de exacerbaciones ACT 25, se baja la dosis de terapia inhalada a budesónida 400 µg cada 12 horas una inhalación, dupilumab 300 mg/2 mL cada 15 días vía subcutánea (Tablas 1 y 2).

DISCUSIÓN

Se incluyó un total de tres pacientes femeninos, quienes fueron tratadas con dupilumab, a los 12 meses de tratamiento se reevaluaron encontrando una mejoría en promedio de 13 puntos en la prueba de control del asma (ACT), 66.6% de las pacientes lograron un ACT \geq 20. En el cuestionario del control del asma-5 (ACQ-5) se observó una disminución en la puntuación de 2.3 puntos en promedio. A los 12 meses dupilumab disminuyó el número de exacerbaciones en promedio 90.9% con respecto a la basal y 75% de las pacientes no presentaron ninguna exacerbación durante el año de tratamiento. También hubo una reducción en el porcentaje del uso de esteroides sistémicos con respecto al basal de 100 y 33.3% de las pacientes no utilizaron ciclos de esteroides durante la administración de dupilumab en el año de tratamiento. Se encontró una mejoría FEV1 prebroncodilatador a los 12 meses de tratamiento y 66.7% de las pacientes lograron obtener un FEV1 por arriba de 90% de su predicho de acuerdo con edad y sexo. Ninguna de las pacientes presentó efectos adversos asociados al fármaco.

CONCLUSIÓN

En pacientes con asma grave no controlada con fenotipo T2 y/o eosinofílico, este estudio confirma la eficacia y seguridad de dupilumab en vida real disminuyendo exacerbaciones, uso de ciclos de corticoesteroide oral (CEO), mejorando el control, y la función pulmonar en pacientes con asma grave eosinofílica, sin documentarse hasta el momento efectos adversos relacionados con su administración a 12 meses. Además pudimos documentar que las pacientes que migraron a tratamiento dupilumab presentaron disminución en el número de exacerbaciones, reducción en la cantidad de ICS/LABA así como mejoría en la función respiratoria.

REFERENCIAS

1. Castro M, Corren J, Pavord ID et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2018; 378 (26): 2486-2496.
2. Opina MT, Moore WC. Phenotype-driven therapeutics in severe asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17 (2): 10.
3. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med.* 2017; 377 (10): 965-976.
4. Rathinam KK, Abraham JJ, Vijayakumar TM. Dupilumab in the treatment of moderate to severe asthma: an evidence-based review. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2019; 91: 45-51.
5. Katial RK, Bensch GW, Busse WW et al. Changing paradigms in the treatment of severe asthma: the role of biologic therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5 (2S): S1-S14.
6. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol.* 2019; 46 :101332.
7. Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. *Clin Med (Lond).* 2018; 18 (Suppl 2): s36-s40.
8. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allergy.* 2020; 50 (1): 5-14.
9. Worm M, Simpson EL, Thaci D et al. Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (2): 131-143.
10. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol.* 2020; 182 (5): 1120-1135.
11. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (1): 44-56.
12. Xiong XF, Zhu M, Wu HX, Fan LL, Cheng DY. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Res.* 2019; 20 (1): 108.
13. Brooks GD. Updated evaluation of dupilumab in the treatment of asthma: patient selection and reported outcomes. *Ther Clin Risk Manag.* 2020; 16: 181-187.
14. Rabe KF, Nair P, Brusselle G et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018; 378 (26): 2475-2485.
15. Deeks ED. Dupilumab: a review in moderate to severe asthma. *Drugs.* 2019; 79 (17): 1885-1895.
16. Mavissakalian M, Brady S. The current state of biologic therapies for treatment of refractory asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020; 59 (2): 195-207.
17. Corren J, Castro M, Chanez P et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122 (1): 41-49.e2.
18. Agache I, Akdis CA, Akdis M et al. EAACI biologicals guidelines-recommendations for severe asthma. *Allergy.* 2021; 76 (1): 14-44.
19. Lo R, McGhee S. Is dupilumab effective in treating uncontrolled moderate-to-severe asthma? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7 (5): 1705-1706.
20. Wechsler ME, et al. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *J All Clin Immunol Pract.* 2022;10:2695-709
21. Barry K, Gorelik D. Dupilumab (dupixent) for asthma. *Am Fam Physician.* 2020; 101 (4): 244-245.
22. Akenroye A, et al. Comparative efficacy of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 150(5): 1097-1105.
23. Hanania NA et al. Efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma and persistent airflow obstruction. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 (130) : 206-214



Clinical case

Multisystem inflammatory syndrome in an infant with G6PD deficiency

Síndrome inflamatorio multisistémico en un lactante con deficiencia de G6PD

Dr. Miguel García-Domínguez,* Dr. Jesús Ramón López-Acosta,† Dra. Isabel García-Arroyo,‡
Dr. Alfonso López-Robles,‡ Dr. José Raúl Morales-Cuevas§

* Departamento de Alergia e Inmunología.

† Departamento de Pediatría.

§ Departamento de Cardiología.

Hospital Pediátrico de Sinaloa. Culiacán, Sinaloa, México.

How to cite: García-Domínguez M, López-Acosta JR, García-Arroyo I, López-Robles A, Morales-Cuevas JR. Multisystem inflammatory syndrome in an infant with G6PD deficiency. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (3): 90-93. <https://dx.doi.org/10.35366/113855>

ABSTRACT

Introduction: multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a hyperinflammatory disorder related to SARS-CoV-2 infection, characterized by a release of cytokines and oxidative stress, due to uncontrolled immune activation, which becomes critical in patients with a compromised antioxidant (AO), such as patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. **Clinical case:** we present a 3-month-old boy with G6PD deficiency who, three weeks after his mother had COVID-19, presented with fever, abdominal pain, dehydration, and shock. By epidemiological contact, positive RT-PCR was obtained for SARS-CoV-2. Laboratory tests showed elevated inflammatory markers, coagulopathy, and significant myocardial compromise. He was treated with intravenous immunoglobulin (IVIG) and systemic steroids with favorable clinical course. **Conclusion:** MIS-C in patients with G6PD deficiency should be identified early to establish immediate treatment and avoid serious complications both due to MIS-C and those that occur in patients with G6PD deficiency.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome in children, glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency, COVID-19.

RESUMEN

Introducción: el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) es un trastorno hiperinflamatorio relacionado a la infección por SARS-CoV-2, caracterizado por una liberación de citocinas y estrés oxidativo, debido a la activación descontrolada del sistema inmune, que se vuelve crítico en pacientes con un sistema antioxidante comprometido (AO), como el caso de pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). **Caso clínico:** presentamos un lactante masculino de tres meses de edad con deficiencia de G6PD. La madre tuvo COVID-19 tres semanas previas. Desarrolló fiebre, dolor abdominal, deshidratación y shock. Debido al contacto epidemiológico se obtuvo prueba nasal RT-PCR positivo para SARS-CoV-2. Los laboratorios mostraron marcadores inflamatorios elevados, coagulopatía y compromiso miocárdico significativo. Recibió tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y esteroides sistémicos con evolución favorable. **Conclusión:** el MIS-C en pacientes con deficiencia de G6PD debe identificarse de manera temprana para establecer un tratamiento inmediato y evitar complicaciones graves, tanto por MIS-C, como las que ocurren en pacientes con deficiencia de G6PD.

Palabras clave: síndrome inflamatorio multisistémico en niños, deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, COVID-19.

Received: 03/28/2022. Accepted: 04/28/2022.

Correspondence:

Dr. Miguel García-Domínguez

Hospital Pediátrico de Sinaloa

Blvd. Constitución s/n, Col. Jorge Almada, 80200, Culiacán, Sinaloa, México.

Tel: 66 7320-3874

E-mail: miguelgarcia.alergia@gmail.com



INTRODUCTION

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency is an inborn error of metabolism that predisposes to hemolytic crisis due to enzymatic defects of red blood cell when exposed to oxidative agents or triggers (drugs, infections, fava beans). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a hyperinflammatory disorder related to SARS-CoV-2 infection was reported in late April 2020.¹ The release of cytokines in MIS-C leads to an excessive inflammatory response and pro-oxidative responses with the leading to reactive oxygen species (ROS) due to uncontrolled immune activation. This response becomes critical in patients with a compromised antioxidant (AO) system such as patients with G6PD deficiency.²

PRESENTATION OF CASE

We report a 3-months-old male diagnosed with G6PD deficiency. A history of prematurity of 35 weeks of gestation with respiratory distress and early-onset neonatal sepsis treated with pulmonary surfactant, antibiotics (cefotaxime, vancomycin) and mechanical ventilation for 2 weeks. Presented unconjugated hyperbilirubinemia with negative Coomb's test, treated with phototherapy and an expanded neonatal screening test was performed prior to blood transfusion, which reported deficient G6PD enzymatic activity.

He developed a fever of 38.7 °C two days before admission, inconsolable crying and irritability. COVID-19 is suspected due to a history of maternal COVID-19 three weeks prior with positive nasopharyngeal reverse transcription chain reaction (RT-PCR) for SARS-CoV-2. Upon admission clinically he was fever, pallor, irritable with acute abdomen suspected. He presented increased respiratory effort, dehydration, and hypotension. The patient received hydric resuscitation, oxygen delivery and, antibiotics (cefotaxime-vancomycin). Laboratory test showed Hb 9.2 g/dL, WBC 25,000/mm³ (PMN 65%), C-reactive protein (CRP) 4.57 mg/dL, erythrocyte sedimentation rate (ESR) 45 mm/h, procalcitonin 10.98 ng/mL, total serum bilirubin 1.54 mg/dL, direct bilirubin 0.57 mg/dL, lactate 3.7 mmol/L, with positive antigen test and RT-PCR for SARS-CoV-2.

On the second day of admission manifesting tachypnea, tachycardia and pallor, due suspicion of hemolytic crisis, laboratory showed Hb 8.4 g/dL, WBC 4.190/mm³, procalcitonin 19.39 ng/dL, CRP 20 mg/dL, D-dimer 2.07 µg/mL, fibrinogen 454 mg/dL, NT-proBNP 35.000 pg/mL, IgM serology and RT-PCR for SARS-CoV-2 positive. A chest X-ray normal. The diagnosis of MIS-C was made and treatment within immunoglobulin intravenous (IVIG) 2 g/kg, methylprednisolone 2 mg/kg/day and, enoxaparin was started.

The echocardiogram showed normal artery coronary, LVEF 53% and refringent pericardial (*Figure 1*).

Clinical improvement was observed with normalization of fever and inflammatory biomarkers. He was discharged home in good condition on steroids tapering dose over one week.

DISCUSSION

G6PD deficiency is found worldwide, occurs most frequently in sub-Saharan Africa and the Arabian Peninsula. In Latin America the prevalence varies in the different countries, from 0.5 to 10%. In Mexico, a prevalence of 0 to 2% is estimated.³ G6PD is a cytoplasmic enzyme, which prevents oxidative damage to cells by decreased ROS, in which the production of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) is necessary, which engage in the glutathione cycle, avoiding cell damage by hydrogen peroxide and maintains an intracellular oxidative balance. The majority of G6PD deficiency being asymptomatic, however the hemolytic crisis that may be triggers by intrinsic or extrinsic stressors, e. g., drugs, infections, fava beans. The manifestations depending on the amount of oxidative stress intracellular and the levels of enzyme activity.² In 2008, Wu et al, demonstrated *in vitro* that G6PD deficiency cells are more susceptible to HCoV 229E-induced cell death.⁴

SARS-CoV-2 infection is characterized by production of pro-inflammatory cytokines and the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS). However, in late April 2020 a severe form in children with shock and Kawasaki-like features was reported and subsequently named MIS-C.^{1,5}

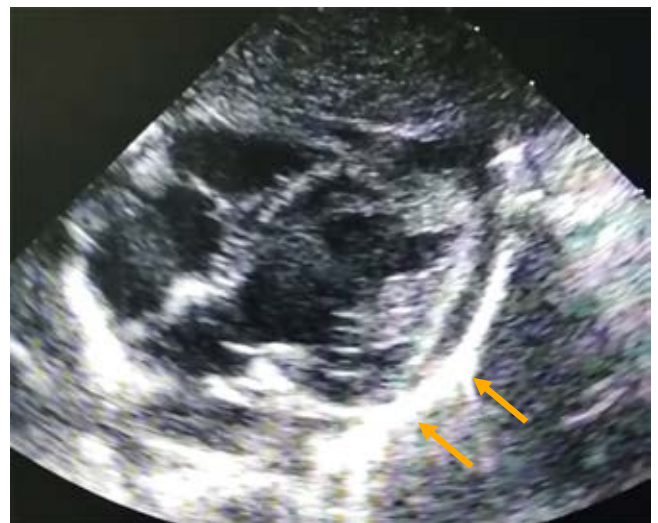


Figure 1: Refringent pericardial without evidence of effusion with normal coronary arteries.

Table 1: Clinical features, treatment and outcome of multisystem inflammatory syndrome in children in patients with G6PD deficiency.

	Age (years)	Sex	Days of fever	Mucocutaneous signs	System involved	Laboratory tests	Echocardiography	Treatment	Outcome
Almoosa ⁹	7	Female	3	Rash	G-I, CNS	RT-PCR (+)	Normal	AB, IVIG, DXM, favipiravir, LMWH	Recovery on 6 day
Al-Aamri ⁸	10-15	Female	3	KD	G-I, shock, myocarditis, ARDS, AKDI	Anemia, hyponatremia, hypoalbuminemia, ferritin, creatinine and serum glucose ↑ LDH, total serum bilirubin, and AST/ALT ↑	Mild pericardial effusion, mild regurgitation mitral, moderate to severe left ventricular dysfunction and dilatation	AB, IVIG, MPD, favipiravir, aspirin, tocilizumab, enoxaparin, inotropic therapy	Death on 10 day
Almoosa ⁹	11	Male	3	Conjunctivitis Rash Cracked lips and strawberry tongue	G-I, shock.	Anemia, thrombocytopenia, hyponatremia, hypoalbuminemia Troponin, BNP and DD ↑ Biomarkers inflammatory ↑ (ESR, CRP, ferritin), COVID-19 antibody IgG (+)	Normal	IVIG, MPD	Recovery
Almoosa ⁹	13	Female	5	Conjunctivitis Rash Erythematous cracked lips Extremity edema	G-I, Shock, myocarditis, coagulopathy, ARDS	Biomarkers inflammatory ↑ (ESR, CRP), leukocytosis, hyponatremia, cardiac enzymes (BNP, troponin) ↑ RT-PCR and IgG SARS-CoV-2 (+)	Mild pericardial effusion, mild mitral regurgitation, depressed left ventricular function	AB, IVIG, MPD, favipiravir, tocilizumab, LMWH, inotropic and pressor therapy	Death on day 6
Al Ameer ⁷	13	Female	5	Conjunctivitis Rash Erythematous cracked lips	G-I, shock, myocarditis, ARDS, AKDI, liver failure, ventricular dysfunction	Biomarkers inflammatory ↑ (ESR, ferritin), leukocytosis, anemia, hyponatremia, hypoalbuminemia, cardiac enzymes ↑ RT-PCR and IgG SARS-CoV-2 (+)	Mild pericardial effusion, mild mitral regurgitation, moderate depression in left ventricular function (LVEF 32%)	AB, IVIG, MPD, favipiravir, tocilizumab, anticoagulant therapy, inotropic and pressor therapy	Death on day 15

G-I = gastrointestinal; CNS = central nervous system; RT-PCR = real-time polymerase chain reaction; AB = antibiotic; IVIG: intravenous immunoglobulin; DXM = dexamethasone; LMWH = low molecular weight heparin; KD = Kawasaki disease; ARDS = acute respiratory distress syndrome; AKDI = Acute Kidney Disease Injury; MPD = methylprednisolone; LDH = lactate dehydrogenase; AST/ALT = aspartate aminotransferase/alanine transaminase; BNP = brain natriuretic peptide; DD = D-dimer; ERS = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein; LVEF = left ventricular ejection fraction.

The population with G6PD deficiency has been particularly affected by the COVID-19 pandemic.^{2,6}

Nowadays there are few case reports of MIS-C in patients with G6PD deficiency, with different outcomes (Table 1).

Al Ameer et al, report first case of G6PD deficiency with MIS-C mimicking Kawasaki disease (KD). With a history of fever, gastrointestinal symptoms, and organ failure with an increased biomarker inflammatory. Ineffective response treatment with IVIG, steroids, antiviral, and biologic therapy.⁷ Al-Aamri et al, report another case like KD shock syndrome that developed multiorgan dysfunction without response to established treatment.⁸

Almoosa et al, in a report of ten cases, three G6PD patients developed MIS-C. The first patient with multiorgan failure, elevated cardiac enzymes and left ventricular dysfunction died after 15 days without response to treatment with IVIG, steroids and biological therapy. The other two cases showed adequate response to treatment.⁹

CONCLUSIONS

G6PD deficiency is especially susceptible to stress factors that lead to hemolytic crises and free radical production, a situation that is aggravated if MIS-C develops. Clinical suspicion of MIS-C in these patients should be made when fever persists for more than 3 days, with inflammatory markers and cardiovascular compromise to establish aggressive treatment, since unfavorable results are observed with greater delay in diagnosis and treatment.

REFERENCES

1. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395 (10237): 1607-1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.

2. Buinitskaya Y, Gurinovich R, Wlodaver CG, Kastsyuchenka S. Centrality of G6PD in COVID-19: the biochemical rationale and clinical implications. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 584112. doi: 10.3389/fmed.2020.584112.
3. Monteiro WM, Val FF, Siqueira AM et al. G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014; 109 (5): 553-568. doi: 10.1590/0074-0276140123.
4. Wu YH, Tseng CP, Cheng ML, Ho HY, Shih SR, Chiu DT. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency enhances human coronavirus 229E infection. *J Infect Dis*. 2008; 197 (6): 812-816. doi: 10.1086/528377.
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol* 2021; 17 (6): 315-332. doi: 10.1038/s41584-021-00608-z.
6. Vick DJ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and COVID-19 infection. *Mayo Clinic Proc*. 2020; 95: 1803-1804. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.035.
7. Al Ameer HH, AlKadhem SM, Busaleh F, AlKhwaim S, Llaguno MBB. Multisystem inflammatory syndrome in children temporally related to COVID-19: a case report from Saudi Arabia. *Cureus*. 2020; 12 (9): e10589. doi: 10.7759/cureus.10589.
8. Al-Aamri M, Al-Khars F, Alkhwaitem S, AlHassan A, Al Aithan A, Alkhalifa F et al. A Saudi G6PD Deficient Girl Died with Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome-COVID-19. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.07.08.20137497
9. Almoosa ZA, Al Ameer HH, AlKadhem SM, Busaleh F, AlMuhanna FA, Kattih O. Multisystem inflammatory syndrome in children, the real disease of COVID-19 in pediatrics - a multicenter case series from Al-Ahsa, Saudi Arabia. *Cureus*. 2020; 12 (10): e11064. doi: 10.7759/cureus.11064.



Caso clínico

Síndrome de activación de macrófagos fulminante relacionado con MIS-C que simula apendicitis aguda en un adolescente

A fulminant case of MIS-C related macrophage activation syndrome mimicking acute appendicitis in a teenage patient

Miguel García-Domínguez,* Nancy Anaya-Enríquez,† Eri Peña,§ Daniela Arce-Cabrera¶

* Departamento de Inmunología Clínica.

† Departamento de Pediatría.

§ Departamento de Patología.

¶ Departamento de Oncología.

Hospital Pediátrico de Sinaloa. Culiacán, México.

Citar como: García-Domínguez M, Anaya-Enríquez N, Peña E, Arce-Cabrera D. Síndrome de activación de macrófagos fulminante relacionado con MIS-C que simula apendicitis aguda en un adolescente. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (3): 94-97. <https://dx.doi.org/10.35366/113856>

RESUMEN

Introducción: el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C) asociado a SARS-CoV-2 es un trastorno hiperinflamatorio en pacientes pediátricos que afecta varios órganos, incluyendo el sistema gastrointestinal en 80 a 90% de los casos. **Caso clínico:** adolescente de 11 años de edad que consultó por fiebre, letargo, choque y dolor abdominal con sospecha de apendicitis aguda. La cirugía abdominal no demostró hallazgos de apendicitis aguda. Desarrolló síndrome de falla multiorgánica con elevación de marcadores inflamatorios. Se hizo diagnóstico de MIS-C complicado con síndrome de activación de macrófagos (SAM) sin respuesta al tratamiento establecido. **Conclusión:** el dolor abdominal o sospecha de apendicitis aguda con elevados marcadores inflamatorios puede ser la presentación de MIS-C, lo que puede confundir al médico de primer contacto y retrasar el diagnóstico y tratamiento, llegando a complicaciones como SAM que amenazan la vida. En este caso se estableció el diagnóstico de MIS-C; sin embargo, la evolución fue fatal a pesar del tratamiento instaurado.

Palabras clave: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, abdomen agudo, apendicitis aguda, síndrome de activación de macrófagos.

ABSTRACT

Introduction: multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a clinical entity with hyperinflammatory response in children that can affect any organ, including the gastrointestinal system in 80-90% of the cases. **Case presentation:** an 11-years-old girl presented with fever, lethargy, shock, and abdominal pain with suspicion of acute appendicitis. She underwent abdominal surgery without suggestive findings of appendicitis. She developed multi-organ failure afterwards with elevation of inflammatory markers. The diagnosis of MIS-C was made, complicated by macrophage activation syndrome without response to established treatment. **Conclusion:** acute abdomen or suspicion of acute appendicitis with elevated inflammation markers can be a clinical presentation of MIS-C, which can confuse the physicians and delay the diagnosis and treatment complicating the clinical course with life-threatening conditions, such as macrophage activation syndrome (MAS). In this case report, the diagnosis of MIS-C was established, however, the evolution was fatal despite established treatment.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome in children, abdominal pain, acute appendicitis, macrophage activation syndrome.

Recibido: 02/02/2023. Aceptado: 28/02/2023.

Correspondencia:

Miguel García-Domínguez

E-mail: miguelgarcia.alergia@gmail.com



Abreviaturas:

EK = enfermedad de Kawasaki.
 IgIV = gammaglobulina intravenosa.
 MIS-C = síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (del inglés: *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*).
 NT-proBNP = péptido natriurético de tipo B pro-N-terminal.
 PCR = proteína C reactiva.
 RT-PCR = reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción.
 SAM = síndrome de activación de macrófagos.
 VSG = velocidad de sedimentación globular.

INTRODUCCIÓN

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C) asociado a SARS-CoV-2 es una condición hiperinflamatoria grave de COVID-19 en niños que se informó a finales de abril de 2020.¹

Diversos países han reportado pacientes con MIS-C con características clínicas parecidas con la enfermedad de Kawasaki (EK), síndrome de choque por EK, compromiso multiorgánico y choque; así como complicaciones potencialmente mortales como el síndrome de activación de macrófagos (SAM).^{2,3}

Las manifestaciones gastrointestinales que se presentan con mayor frecuencia en niños con COVID-19 y MIS-C incluidos son: vómito, diarrea, dolor abdominal e incluso abdomen agudo que puede simular apendicitis aguda, estos últimos asociados a una enfermedad de curso más grave.⁴

PRESENTACIÓN DEL CASO

Adolescente femenino de 11 años de edad, sana en previa revisión, que presentó fiebre de 38.5 °C y dolor abdominal seis días previos, tratada con cefuroxima y antipirético sin mejoría. Un día previo a su llegada a urgencias presentó fiebre de 39.5 °C, aumento del dolor abdominal en fosa iliaca derecha, hiporexia, vómito e hipoactividad, motivo de referencia a urgencias pediátricas. A su ingreso se encontró con letargia, palidez generalizada, pulsos débiles y

taquicardia. A nivel mucocutáneo inyección conjuntival leve y lengua en fresa. Se inició reanimación hídrica con solución cristaloides (20 a 40 mL/kg), antibióticos intravenosos (cefotaxima 100 mg/kg/día y metronidazol 30 mg/kg/día), inotrópicos (adrenalina y dobutamina), así como ventilación mecánica. Debido a los antecedentes de abdomen agudo y con la sospecha de peritonitis fue intervenida quirúrgicamente, donde se evidenció abundante líquido en cavidad abdominal, adenitis mesentérica sin hallazgos de inflamación o perforación apendicular (*Figura 1*).

Los estudios de laboratorio fueron los siguientes: hemoglobina 10.5 g/dL, leucocitos 25,050/mm³, neutrófilos 23,050/mm³ (90%), linfocitos 1,400/mm³, bandas 3%, plaquetas 9,000/mm³, proteína C reactiva (PCR) 18 mg/dL, velocidad de sedimentación globular (VSG) 12 mm/h, procalcitonina 32.75 ng/dL, fibrinógeno 143 mg/dL, dímero D 10,594 ng/mL, ferritina 7,540 ng/dL, NT-proBNP 69,530 pg, troponina I 1,420 ng/L, triglicéridos 746 mg/dL, bilirrubina total 3.21 mg/dL, bilirrubina directa 2.14 mg/dL, aspartato aminotransferasa (AST) 294 UI/L, alanino aminotransferasa (ALT) 69 UI/L, deshidrogenasa láctica (DHL) 921 UI/L, albúmina 2.2 g/dL, pH arterial 9.19, lactato 8, bicarbonato 13. Con el hallazgo quirúrgico negativo a apendicitis, marcadores de inflamación grave y el antecedente de COVID-19 reciente en la madre (mediante RT-PCR nasal) se hizo el diagnóstico de MIS-C. En la exploración física además de la inyección conjuntival y lengua en fresa, se encontró esplenomegalia. Se inició tratamiento con gammaglobulina intravenosa (IgIV) 2 g/kg y bolo intravenoso de metilprednisolona (30 mg/kg). A pesar del inicio de tratamiento, la evolución fue tórpida, con la sospecha de SAM por HScore de 294 puntos, se realizó aspirado de médula ósea que mostró células hemofagocíticas (*Figura 2*), no tuvo respuesta al manejo, presentó disfunción miocárdica y falleció a las 12 horas de su llegada al hospital.

DISCUSIÓN

Se ha informado de manera importante el compromiso gastrointestinal en pacientes con COVID-19; se presume que

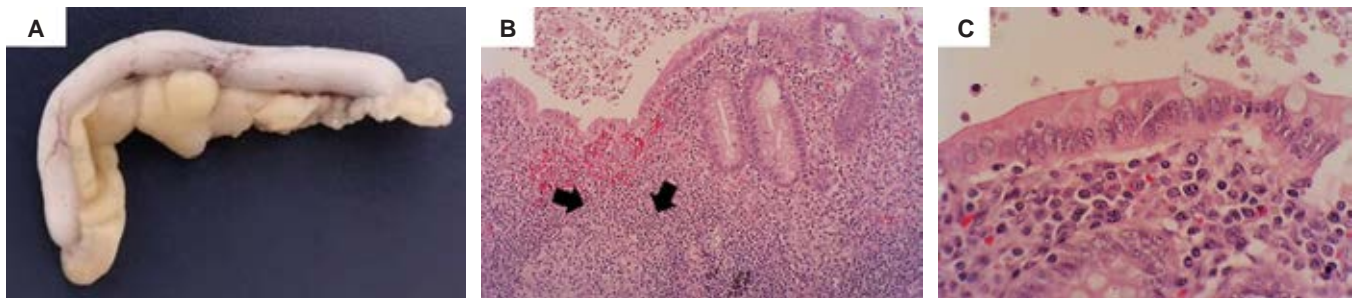


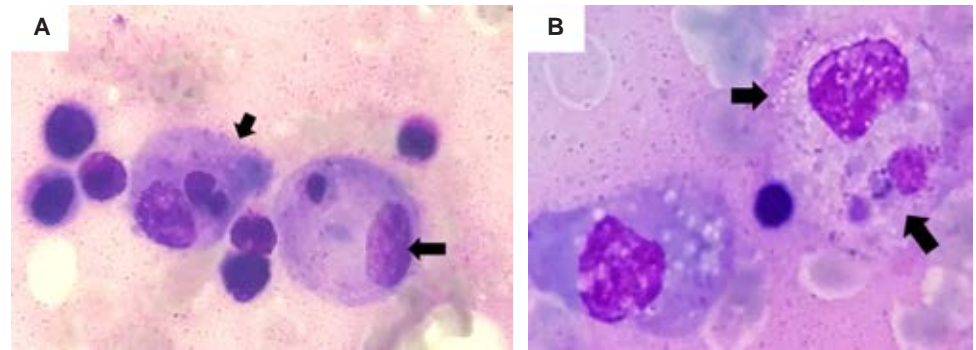
Figura 1: A) Apéndice cecal 8 × 0.6 cm. B y C) Hallazgos histopatológicos: morfología conservada con hiperplasia linfóide focal (flecha).

Figura 2:

Aspirado de médula ósea.

A) Dos macrófagos, el de la izquierda (flecha) con fagocitosis de plaquetas de contorno redondo y el de la derecha con eritroblastos (flecha) y restos en su citoplasma.

B) Dos grandes macrófagos con citoplasma espumoso, el de la derecha (flecha) dentro de un fondo de linfocitos maduros, plaquetas y detritos de citoplasma.



está relacionado con el daño microscópico de la mucosa intestinal posterior a la entrada del SARS-CoV-2 a través del epitelio intestinal al unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), al activar el sistema inmune con la liberación de citocinas proinflamatorias como interleucina (IL) 1, IL-2, IL-6, IL-17 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), mediando un proceso inflamatorio local y sistémico.^{4,5} En MIS-C, el mecanismo por el que se desarrollan los síntomas gastrointestinales aún no se comprende con claridad; sin embargo, se ha relacionado a la respuesta inflamatoria tardía atribuida al sistema inmune adaptativo a través de complejos inmunes, así como la respuesta innata tras la infección por SARS-CoV-2, lo que resulta en una respuesta inmune descontrolada.⁶ Algunos autores han informado que el daño vascular puede ocurrir y juega un papel en casos complicados con lesiones isquémicas, íleo paralítico u obstrucción intestinal.⁷

Hoy en día, se han reportado pacientes con síntomas gastrointestinales graves como dolor agudo de abdomen o signos compatibles con apendicitis aguda, incluso requiriendo intervención quirúrgica antes del diagnóstico de MIS-C.

Valitutti y su equipo realizaron una revisión sistemática de pacientes con MIS-C con compromiso gastrointestinal. Encontraron una alta tasa de síntomas abdominales graves que simulan emergencias quirúrgicas como apendicitis aguda en 5-30%, adenitis mesentérica en 9-20% y obstrucción intestinal, etcétera, algunos de los cuales fueron intervenidos quirúrgicamente con diferentes hallazgos, entre ellos apéndice sano y presencia de adenitis mesentérica. Consideran que se debe evaluar la función miocárdica en pacientes con abdomen agudo para descartar MIS-C desde el inicio y evitar cirugías innecesarias, que pueden empeorar el resultado de MIS-C, así como el retraso en el tratamiento con IgIV y esteroides.^{8,9}

Yock-Corrales y colegas reportaron 69 pacientes con MIS-C en América Latina; registraron seis pacientes (8.6%) con sospecha de apendicitis aguda, dos de ellos fueron intervenidos quirúrgicamente con hallazgos de adenitis mesentérica y cuatro fueron diagnosticados con MIS-C y no fueron operados.¹⁰

Una de las complicaciones más graves de las enfermedades hiperinflamatorias es SAM, el cual se ha descrito en pacientes con MIS-C, caracterizado por un curso más grave y que puede contribuir a una mayor mortalidad.^{1,11}

El caso que presentamos tuvo un desenlace fatal sin respuesta al tratamiento instaurado debido a los siguientes factores: tiempo de evolución > 5 días, síntomas gastrointestinales graves, retraso en el diagnóstico de MIS-C y presencia de SAM. El tratamiento coadyuvante al MIS-C ante la presencia de SAM puede ser con dexametasona, etopósido, incluso como alternativas ciclosporina, inhibidores de IL-1 (anakinra), IL-6 (tocilizumab) e inhibidores JAK (ruxolitinib).^{12,13}

CONCLUSIONES

MIS-C debe considerarse en el diagnóstico diferencial para un paciente con síntomas similares a los de la apendicitis o abdomen agudo.

Los servicios pediátricos de urgencias médico-quirúrgicos deben contemplar un abordaje multidisciplinario en pacientes con fiebre y síntomas gastrointestinales en quienes se sospeche contacto epidemiológico o infección por SARS-CoV-2 que incluya una evaluación con marcadores de inflamación y compromiso miocárdico como: PCR, VSG, procalcitonina, ferritina, dímero D, troponina, NT-proBNP y ecocardiografía.

REFERENCIAS

1. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1771-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
2. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA*. 2021; 325 (11): 1074-1087. doi: 10.1001/jama.2021.2091.
3. McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, Shah P, Wilson C et al. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *N Engl J Med*. 2021; 385 (1): 11-22. doi: 10.1056/NEJMoa2102968.

4. Assa A, Benninga MA, Borrelli O et al. Gastrointestinal perspective of coronavirus disease 2019 in children-an updated review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021; 73 (3): 299-305. doi: 10.1097/MPG.0000000000003204.
5. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol.* 2020; 73 (5): 1231-1240. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.
6. Zou H, Lu J, Liu J, Wong JH, Cheng S, Li Q et al. Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis. *Int J Infect Dis.* 2021; 102: 319-326. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.145.
7. Khesrani LS, Chana K, Sadar FZ, Dahdouh A, Ladjadj Y, Bouguermouh D. Intestinal ischemia secondary to Covid-19. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2020; 61: 101604. doi: 10.1016/j.epsc.2020.101604.
8. Lishman J, Kohler C, de Vos C, van der Zalm MM, Itana J, Redfern A et al. Acute appendicitis in multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39 (12): e472-e473. doi: 10.1097/INF.0000000000002900.
9. Valitutti F, Verde A, Pepe A, Sorrentino E, Veneruso D, Ranucci G et al. Multisystem inflammatory syndrome in children. An emerging clinical challenge for pediatric surgeons in the COVID 19 era. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2021; 69: 101838. doi: 10.1016/j.epsc.2021.101838.
10. Yock-Corrales A, Lenzi J, Ulloa-Gutiérrez R, Gómez-Vargas J, Antúñez-Montes OY, Ríos Aida JA et al. Acute abdomen and appendicitis in 1010 pediatric patients with COVID-19 or MIS-C: a multinational experience from Latin America. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40 (10): e364-e369. doi: 10.1097/INF.0000000000003240.
11. García-Domínguez M, Torres CG, Carreón-Guerrero JM, Quibrera J, Arce-Cabrera D, Yamazaki-Nakashimada M. Macrophage activation syndrome in two infants with multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68 (10): e29199. doi: 10.1002/pbc.29199.
12. Capochiani E, Frediani B, Iervasi G, Paolicchi A, Sani S, Roncucci P et al. Ruxolitinib rapidly reduces acute respiratory distress syndrome in COVID-19 disease. Analysis of data collection from RESPIRE protocol. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 466. doi: 10.3389/fmed.2020.00466.
13. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146 (1): 137-146.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.019.



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:

- a) **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.)
- b) **Resumen estructurado:** Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones; en español y en inglés, con palabras clave y *keywords*.
- c) **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).
- d) **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.)
- e) **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.
- f) **Discusión:** Con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.
- g) **Bibliografía:** Deberá seguir las especificaciones descritas más adelante.

h) **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):

- a) **Título:** Debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos clínicos.
- b) **Resumen:** Con palabras clave y abstract con *keywords*. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
- c) **Introducción:** Se trata la enfermedad o causa atribuible.
- d) **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.
- e) **Discusión:** Se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.
- f) **Número de cuartillas:** máximo 10. Figuras: 5-8.

III. Artículo de revisión y ensayos:

- a) **Título:** que especifique claramente el tema a tratar.
- b) **Resumen:** En español y en inglés, con palabras clave y *keywords*.
- c) **Introducción** y, si se consideran necesarios, subtítulos. Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones.

- d) **Bibliografía:** Reciente y necesaria para el texto.
- e) **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/alergia/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.



Alergia, Asma e Inmunología

Pediátricas

Bibliotecas e índices electrónicos en internet en los que ha sido registrada la revista

Free Medical Journals

<http://www.freemedicaljournals.com/fmj/ESP.HTM>

Biblioteca de la Universidad de Regensburg, Alemania

<http://www.bibliothek.uni-regensburg.de/ezeit/fl.phtml?notation=WW-YZ&bibid=ZBMED&colors=3&frames=&toc=&sbg=>

Biblioteca de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil

<http://www.unifesp.br/dis/bibliotecas/revistas.htm>

Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

<http://www.revbiomedicas.unam.mx>

Universidad de Laussane, Suiza

<http://perunil.unil.ch/perunil/periodiques>

Biblioteca de la Universidad Norte de Paraná, Brasil

http://www.unopar.br/bibli01/biologicas_periodicos.htm

Infodoctor (sitio de las Sociedades Médicas Españolas) con buscador y más de 3,000 ligas a revistas biomédicas

<http://www.infodoctor.org/revis.htm>

LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

<http://www.latindex.org/>

Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil)

<http://portal.revistas.bvs.br>

Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM

<http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

Asociación Italiana de Bibliotecas (AIB)

<http://www.aib.it/aib/commiss/cnur/peb/peba.htm3>

Biblioteca Médica Estatal del Ministerio de Patrimonio y Cultura, Italia

<http://bms.beniculturali.it/ejnl/index.php>

Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza

http://www.gfmer.ch/Medical_journals/Revistas_medicas_acceso_libre.htm

PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias) UNAM

<http://biblat.unam.mx>

Medigraphic Literatura biomédica

<http://medigraphic.org.mx>

Google Académico

<http://scholar.google.com.mx/>



COMEDIA

Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia

XXXI CONGRESO

COMEDIA 2024

10 al 13 julio

CINTERMEX

Monterrey, NL.



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



TURISMO
DIRECCIÓN DE GOBERNACIÓN
DE NUEVA LEÓN



MONTERREY
MEXICO

OFICINA DE CONVENCIONES Y VISITANTES



InterMeeting
Evolving events

AGENCIA OFICIAL
www.intermeeting.com.mx