

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "ANTONIO FRAGA MOURET"

**DISMINUCIÓN DEL FLUJO ESPIRATORIO FORZADO ENTRE EL 25 Y
75% DE LA CAPACIDAD VITAL (FEF 25 -75%) Y SU RELACIÓN CON
FERRITINA SERICA EN PACIENTES CON RINITIS ALERGICA.**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO EN ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

Dr. Ricardo Florencio Hernández Cruz

ASESORES DE TESIS

Dr. Felipe Iniestra Flores

Dr. Martín Becerril Ángeles



MEXICO, D.F. 2012

DR JESUS ARENAS OSUNA

Jefe de División de Educación en Salud

DRA OLGA LIDIA VERA LASTRA

Profesor titular del Curso Universitario de Medicina Interna (UNAM)

DR RICARDO FLORENCIO HERNÁNDEZ CRUZ

Residente de Cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna

N° R-2012-3501-22

ÍNDICE

Resumen.....	4
Abstrac.....	5
Introducción.....	6
Material y Método.....	13
Resultados.....	15
Discusión.....	20
Conclusiones.....	25
Bibliografía.....	26
Anexos.....	29

RESUMEN

DISMINUCIÓN DEL FLUJO ESPIRATORIO FORZADO ENTRE EL 25 Y 75% DE LA CAPACIDAD VITAL (FEF 25 -75%) Y SU RELACIÓN CON FERRITINA SÉRICA EN PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA.

Objetivo: Comparar los niveles de ferritina sérica de pacientes con rinitis alérgica con y sin FEF 25-75% disminuida. Determinar la frecuencia FEF 25-75% disminuida y validar factores de riesgo asociados.

Material y Método: Se realizó un estudio de casos y controles en pacientes con rinitis alérgica, realizándose espirometría basal y medición de ferritina sérica; fueron clasificados en dos grupos de acuerdo al FEF 25-75% $\geq 80\%$ ó $< 80\%$ del valor predicho. El análisis estadístico incluyó prueba U de Mann Whitney y chi cuadrada, el nivel de significancia fue = 0.05. Las variables con un valor de $p \leq 0.1$ se incluyeron en un modelo de regresión logística por pasos.

Resultados: Se incluyeron 49 pacientes en el análisis de la diferencia de los niveles de ferritina sérica, encontrándose diferencia no significativa ($p = 0.496$). Se estudiaron 68 pacientes para el análisis de la frecuencia de FEF 25-75 % disminuido, el cual fue de 30.9%. El antecedente familiar de alergia presentó asociación estadística significativa OR 2.23 (1.03-4.82; IC 95%), con la disminución del FEF 25-75%.

Conclusiones: Los niveles de ferritina sérica, no tienen asociación significativa con el FEF 25-75%. La frecuencia de FEF 25-75% disminuida es menor en nuestra población en relación a la literatura mundial.

Palabras Clave: Rinitis alérgica, FEF 25-75%, Ferritina sérica

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN LOW FORCED ESPIRATORY FLOW (FEF 25-75%) AND SERUM FERRITIN IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS.

Objective: Compare serum ferritin levels in patients with moderate persistent allergic rhinitis with and without low FEF 25-75%. To determine frequency of low FEF 25-75% and validate risk factors.

Methods: This is a cases and controls study which includes patients with allergic rhinitis in whom lung function test were performed and serum ferritin was measured. They were classified according to FEF 25-75% value into two groups $\geq 80\%$ and $< 80\%$ of predicted value. Statistical analysis included Mann Whitney test and χ^2 . Those variables with $P \leq 0.1$ were included in a logistic regression model.

Results: A total of 49 patients were included in the ferritin serum analysis finding no statistical difference among groups ($p=0.496$). Sixty-eight patients were studied for low FEF 25-75% frequency, which was stated 30.9%. Family history of allergies showed an OR 2.23 (1.03-4.82; IC 95%) for a low FEF 25-75%.

Conclusions: Serum ferritin levels are not related with low FEF 25-75%. Low FEF 25-75% is less frequent in the studied population.

Key words: Allergic rhinitis, FEF 25-75%, serum ferritin.

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica (RA) es un trastorno sintomático de la nariz caracterizado por una inflamación de sus membranas epiteliales de recubrimiento, mediada por una reacción de hipersensibilidad tipo I a consecuencia de la exposición a un alérgeno.¹ “El impacto de la rinitis alérgica en el asma” (ARIA), define a la RA en intermitente y persistente, de acuerdo a la frecuencia de los síntomas, clasificándose en leve o grave, de acuerdo a la severidad de los síntomas.¹

La rinitis alérgica constituye la principal causa de consulta en los servicios de alergología, en muchos países incluyendo a México, y es una de las 10 primeras causas de atención primaria. Se estima una prevalencia global de 10 – 25%, sin embargo presenta variaciones de acuerdo a la zona geográfica y al grupo de edad.² En un estudio realizado entre 1992 y 1993 en el servicio de Alergología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”, los pacientes atendidos por rinitis alérgica constituyeron el 20.7% de los casos, en tanto que los pacientes con rinitis alérgica que presentaban comorbilidad con asma bronquial constituyeron el 46.3%, en tanto que los aquellos pacientes que únicamente presentaban asma correspondieron al 14.1% de la consulta.³

Diversos estudios han demostrado una asociación entre la rinitis alérgica y el asma bronquial extrínseca. Estableciéndose que aproximadamente el 80% de los pacientes con asma se asocian con rinitis alérgica y que entre el 10 al 40% de los pacientes con rinitis alérgica tiene asma. La prevalencia de asma se incrementa en pacientes con rinitis persistente grave; por lo que la recomendación actual es investigar en este grupo, la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo posterior a la administración de un agonista β_2 adrenérgico de acción corta por

espirometría, subrayando el papel de la rinitis alérgica como factor de riesgo para el desarrollo de asma y que podría ser considerada como el primer paso en la progresión de la alergia respiratoria hacia el asma.^{1,4}

El asma se caracteriza por una obstrucción reversible de la vía aérea, siendo el volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF1), el estándar de oro para evaluar la obstrucción bronquial. En los últimos años, hay un interés creciente en considerar la participación de las vías aéreas pequeñas en la patogénesis del asma, y se ha considerado que la disminución del flujo espiratorio forzado entre el 25% - 75% (FEF 25-75 %), puede ser un factor de riesgo para la persistencia de síntomas respiratorios en pacientes con asma y VEF1 normal, así mismo es señalado como un marcador temprano de afectación bronquial en pacientes con rinitis alérgica.⁵⁻⁷

Diversos estudios han demostrado, la disminución en los valores del FEF 25-75%. Ciprandi (2008) investigó la presencia de alteraciones espirométricas en 392 soldados navales, portadores de rinitis alérgica persistente grave, encontrando un FEF 25-75% menor al 80% del valor predicho en 87% de los pacientes, VEF1 < 80% en 12.8% y capacidad vital forzada(CVF) < 80% en 6.1%. Este estudio reportó como factores predictivos de las alteraciones espirométricas, el tiempo de evolución de la rinitis alérgica con un OR de 2.3 por año (1.8-3.0;IC 95%;p<0.0001), la sensibilización a ácaros del polvo con OR de 11.7 (3.1-44.7; IC 95%, p= 0.0001) y el género masculino con un OR de 21.6 (2.9-158.3; IC 95%; p= 0.0003).⁵ El mismo Ciprandi (2010) estudio las anormalidades espirométricas y los posibles factores de riesgo involucrados en una cohorte de pacientes con rinitis alérgica de reciente inicio (menos de 2 años de evolución).

Este estudio incluyó un total de 1539 pacientes adultos soldados navales. Encontrando que 23% de los pacientes, presentaron valores de FEF 25-75% < 70%; cursando con hiperreactividad bronquial (HRB) limítrofe, moderada y grave, en el 31.46, 28.73 y 14.24 % de los casos respectivamente. En cuanto a la sensibilización a alérgenos, el 27.78% mostraron monosensibilización, 31.08% sensibilización a dos alérgenos, 40.57% pacientes a tres y 0.57% de los pacientes a 4 alérgenos. Se encontraron tres variables predictoras de una disminución del FEF 25-75 < 70%: 1) un valor de VEF₁ menor a 92%; 2) el grado de hiperreactividad bronquial; y 3) la polisensibilización. También se encontró una asociación lineal entre el número de factores de riesgo y el deterioro en los valores de FEF 25-75%.⁸ En el 2011 Ciprandi, en un estudio transversal que incluyó 4781 pacientes adultos portadores únicamente de rinitis alérgica, investigó la frecuencia de hiperreactividad bronquial y exploró el posible rol predictivo del FEF 25-75%. Del total de pacientes, el 14 % tuvieron hiperreactividad bronquial grave, 25.3% moderada, 42.4% limítrofe y solo 18.3% no tuvieron HRB. Se consideró que los pacientes con FEF 25-75 % alterados, comparados con los normales tuvieron un OR de 12.9 (IC 95%, 9.73-17.1, p< 0.001) para presentar HRB grave. El género masculino en comparación con el femenino se asoció con HRB con un OR de 6.42 (IC 95%, 4.24-9.69, p< 0.001). El área bajo la curva ROC (AUC) para el FEF 25-75% como test para clasificar a pacientes con HRB severa fue de 0.713 (IC 95%, 0.70-0.726), la sensibilidad fue de 59.4% y la especificidad de 83.2%.⁹

Actualmente se considera que la rinitis alérgica y el asma, constituyen un desorden inflamatorio único, el cual cursa también con inflamación sistémica. Büyüköztürk (2004), investigó las concentraciones de reactantes de fase aguda

en una muestra de 50 pacientes con rinitis alérgica, 20 pacientes con asma y 20 controles sanos, encontrando una elevación estadísticamente significativa en los niveles de amiloide sérico A, en tanto que no hubo diferencias en los valores de PCR y fibrinógeno entre los grupos.¹⁰

Las enfermedades inflamatorias como rinitis alérgica y asma, pueden ser mediadas por estrés oxidativo, el cual es definido como un trastorno en el balance entre los niveles de oxidantes y antioxidantes. Los sitios de inflamación son ricos en especies reactivas de oxígeno y sistemas enzimáticos productores de oxidantes; existiendo estrés oxidativo en casi todos los sitios sometidos a reacciones inflamatorias.¹¹ El hierro libre puede actuar como un oxidante y catalizar la generación de radicales hidroxilo, superóxido, peróxido de hidrogeno, ferrilo y perferrilo, altamente reactivos. El tracto respiratorio humano se encuentra en exposición al hierro debido a su gran abundancia en la atmósfera, con una exposición promedio día de 10 µg de hierro diariamente.^{12,13} Las enfermedades pulmonares (neumonía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, sarcoidosis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, carcinoma broncogénico y sepsi)¹³ se asocian con alteraciones en el metabolismo normal del hierro y a estrés oxidativo en el tracto respiratorio inferior .

Kocyigit (2004), encontró un incremento en las concentraciones de hierro en niños con asma, y a su vez un decremento en las concentraciones de selenio, sugiriendo una alteración en el balance entre oxidantes y antioxidantes.¹⁴

En el organismo humano no existen mecanismos para excretar el exceso de hierro. Como medida de detoxificación, el pulmón secuestra este metal en formas químicamente menos reactivas. Este almacenamiento de hierro se lleva a cabo

en la ferritina, confiriéndole capacidad antioxidante, su síntesis es regulada por un mecanismo postranscripcional, incrementado ante la mayor concentración de hierro. La concentración de ferritina es extremadamente alta en el fluido de recubrimiento pulmonar, reflejo de la interacción de este tejido con el hierro del medio ambiente.^{12,13} La ferritina sérica es un marcador bioquímico confiable de las reservas corporales de hierro y es el marcador preferido del estrés oxidativo relacionado a hierro, con una correlación negativa con los niveles séricos de vitaminas antioxidantes y positiva con los niveles de proteína C reactiva.^{11,15} Debido a que la ferritina es producida en el interior de la célula el hierro requiere de ser transportado a través de la membrana celular, lo cual usualmente es realizado por la transferrina y su receptor, por lo que la transferrina puede tener efectos antioxidantes al inhibir la oxidación mediada por hierro, a través de su capacidad para unir y transportar hierro libre.^{11,13,14}

Dentro de los estudios encaminados a determinar la asociación entre estrés oxidativo y asma, se encuentra el de Vural (2000), quien realizó un estudio de casos y controles en pacientes turcos, con el fin de determinar las concentraciones séricas de zinc, cobre, hierro, calcio y magnesio, teniendo como resultados un incremento estadísticamente significativo en las cifras de calcio y cobre, así como disminución en las de zinc, sin encontrar diferencias entre los grupos con respecto a los niveles de magnesio y Hierro. También encontró disminución en las cifras de albúmina en los pacientes con asma, sin encontrar diferencias en las cifras de transferrina y ferritina.¹⁶ Bakkeheim (2011), realizó un estudio de casos y controles en 102 escolares noruegos, midiendo la reducción de antioxidantes obtenidos por la dieta como son vitamina E y selenio; y de los antioxidantes endógenos como la

albúmina, ácido úrico, bilirrubina y transferrina; y, finalmente del nivel sérico de ferritina oxidante. Encontrando que el asma en comorbilidad con rinitis alérgica fue asociada con disminución en la albúmina sérica [OR= 0.70 (0.50-0.99; p= 0.04)] y niveles altos de ferritina sérica [OR= 1.04 (1.00-1.09) p=0.03] comparados con niños sanos.¹¹

En relación al uso de las proteínas relacionadas en el metabolismo del Hierro como marcadores diagnósticos, Hur (2008) realizó un estudio para identificar marcadores serológicos en 7 pacientes con asma ocupacional inducida por metileno difenil disocionato (MDI), comparados con 51 individuos expuestos asintomáticos y 74 controles sanos no atópicos, encontrando una disminución de la ferritina y elevación de la transferrina séricas, con diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con asma ocupacional ó bronquitis eosinofílica inducida por MDI y pacientes expuestos pero asintomáticos. Estos autores establecieron puntos de corte para los niveles de ferritina en 69.84 ng/mL y de 2.48µg/mL para la transferrina, y encontraron que utilizando ambos valores, se encontró una sensibilidad de 71.43%, especificidad de 85.71% y un AUC de 0.786 para diferenciar a los individuos con asma ocupacional de los expuestos asintomáticos.¹⁷ A su vez, Choi (2009) realizó la búsqueda de un biomarcador para el diagnóstico de rinitis alérgica validando un biomarcador candidato, que fue la lactoferrina sérica y en fluido de lavado nasal en los individuos participantes.¹⁸

Los estudios mencionados sustentan la relación entre los niveles de las proteínas que intervienen en el metabolismo del hierro y la enfermedad alérgica respiratoria (asma y rinitis alérgica). El estudio de Bakkeheim en el 2011, reportó un

incremento en los niveles séricos de ferritina en pacientes portadores de ambas enfermedades, en comparación con los que solo presentaban asma bronquial; por lo que, la rinitis alérgica podría contribuir al incremento en los niveles de ferritina predominantemente en pacientes que tienen afección de la vía aérea inferior la cual puede valorarse mediante FEF 25 – 75%.¹¹

Se realizó un estudio encaminado a conocer la prevalencia de la disminución del FEF 25 -75% en pacientes mexicanos portadores de rinitis alérgica; analizar la asociación de los niveles de ferritina sérica en aquellos pacientes con rinitis alérgica con y sin afección de la vía aérea inferior; y, las posibles variables que incrementen el riesgo de presentar valores disminuidos de FEF 25-75%.

MATERIAL Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio observacional, comparativo, prospectivo y abierto (estudio de casos y controles) en el Departamento de Alergia e Inmunología Clínica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Dr. Antonio Fraga Mouret, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza", que incluyó a pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica persistente grave (de acuerdo a los criterios de definición del documento ARIA emitido por la OMS)¹ y que tuvieran pruebas de sensibilidad cutánea a alérgenos tipo prick positivas, los cuales se reclutaron en la consulta de primera vez en el periodo de marzo a julio del 2012. Los criterios de no inclusión principales fueron la presencia de síntomas bronquiales y estar recibiendo tratamiento para rinitis alérgica, el resto se exponen en el ANEXO 1. Los criterios de eliminación fueron obtener en la espirometría basal una capacidad vital forzada (CVF) y una relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) / CVF (VEF1/CVF) menores al 80% del valor predicho para edad, sexo y talla.

A todos los sujetos se les realizó espirometría basal y fueron clasificados en dos grupos: 1) Aquellos con FEF 25-75% normal (igual o mayor al 80% del valor predicho) los cuales se definieron como controles; y, 2) Sujetos con FEF 25-75% anormal (menor a 80% del valor predicho) los cuales se definieron como casos. Además, se efectuó la toma de una muestra de sangre para la determinación de ferritina sérica en los primeros 34 controles y en todos los casos.

Se realizaron dos análisis estadísticos, el primero incluyó a un grupo de casos y controles que contaban con el estudio de espirometría basal y de ferritina sérica, con el objetivo de comparar la diferencia entre los niveles de ferritina entre los grupos. El segundo análisis incluyó a todos aquellos pacientes que contaran con espirometría basal, en los cuales se compararon variables que han sido estudiadas previamente por otros autores y que se consideran factores de riesgo para tener una espirometría anormal en pacientes con rinitis alérgica; las cuales fueron edad, género, tiempo de evolución de la sintomatología, el antecedente heredo familiar de alergia (AHF) y el número de alérgenos a los que el paciente se encuentra sensibilizado.^{5,8-9}

El análisis incluyó estadística descriptiva. Análisis bivariado el cual se realizó con una prueba U de Mann y Whitney para las diferencias entre ferritina sérica, edad, género, tiempo de evolución de la sintomatología de rinitis, el antecedente heredo familiar de alergia y el número de alérgenos. La diferencia en la distribución de sexo y antecedente familiar de alergia se realizó con una chi cuadrada. El nivel de significancia fue = 0.05 para una hipótesis de dos colas para todas las pruebas. En el análisis multivariado, aquellas variables que obtuvieron un valor de $p \leq 0.1$ se incluyeron en un modelo de regresión logística por pasos.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 71 pacientes portadores de rinitis alérgica persistente grave, sin criterios de exclusión durante el periodo de marzo a junio del 2012. A todos ellos se les realizó espirometría basal y se clasificaron en dos grupos:

1) Sujetos con FEF 25-75% normal (controles), siendo un total de 48 pacientes; se realizó determinación de ferritina sérica a los primeros 34 identificados, sin embargo 4 pacientes (todas de género femenino) no fueron incluidas al grupo de análisis de controles por presentar anemia ferropénica, y 1 hombre fue eliminado por extravío de la espirometría basal.

2) Sujetos con FEF 25-75% anormal (casos), se encontraron 23 pacientes, 1 de ellos no se incluyó en el grupo de casos debido a que no contaba con la determinación de ferritina y a 2 pacientes se les aplicó criterio de eliminación por tener una relación FEV1/FVC menor al 80% del valor predicho.

Se obtuvo un grupo de 29 controles y 20 casos, para realizar el análisis de la diferencia en los niveles de ferritina sérica. Además, un total de 68 pacientes con espirometría basal, en quienes se realizó la descripción de la frecuencia de disminución del FEF 25-75% y los probables factores asociados a su disminución.

En el análisis del primer grupo de casos y controles (n = 49), quienes contaban con espirometría y ferritina sérica, se encontró en el grupo control una media en los niveles de ferritina sérica de 98.09 ng/ml (ds \pm 85.75), una mediana de 81 ng/ml, un valor mínimo de 15.48 ng/ml y un máximo de 454.37 ng/ml. En el grupo de casos la media de ferritina sérica fue de 82.16 ng/ml (ds \pm 61.45), la mediana 61.45 ng/ml, el valor mínimo de 17.6 ng/ml y el máximo de 290.57 ng/ml. TABLA 1

TABLA 1. Descripción estadística de las variables continuas estudiadas a los casos y a los controles.

	Flujo EF 25 - 75%											
	CONTROLES (Normal)						CASOS (Anormal)					
	N	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	N	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
FEF 25-75%	29	106.62	101	19.43	82	167	20	69.95	73	6.24	57	78
Ferritina*	29	98.09	81	85.75	15.48	454.37	20	82.16	61.45	65.60	17.6	290.57

*U de Mann and Whitney p = 0.496

La diferencia entre las medianas de los niveles de ferritina sérica fue de 19.55 ng/ml entre ambos grupos. La ferritina tuvo una distribución no normal, por lo cual se realizó un análisis bivariado con una prueba U de Mann y Whitney sin encontrar una diferencia significativa entre los grupos con un valor de p = 0.496. GRÁFICO 1

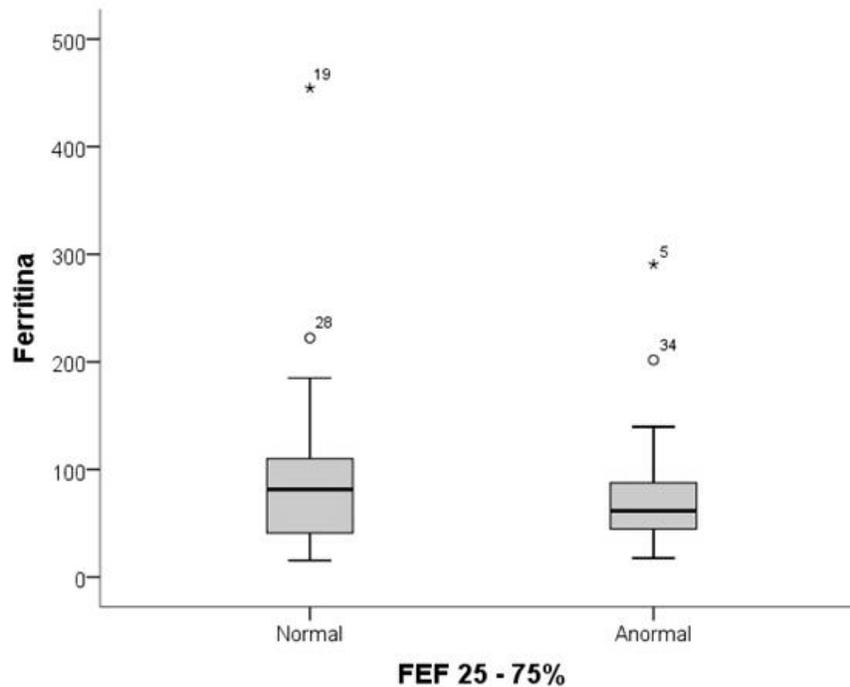


GRAFICO 1. Diferencia en los niveles de ferritina sérica entre los grupos

La correlación de Spearman entre los niveles de ferritina sérica y los valores de FEF 25-75%, reportó una correlación baja de 0.216 (21%), estadísticamente no significativa con un valor de p = 0.137. GRAFICO 2

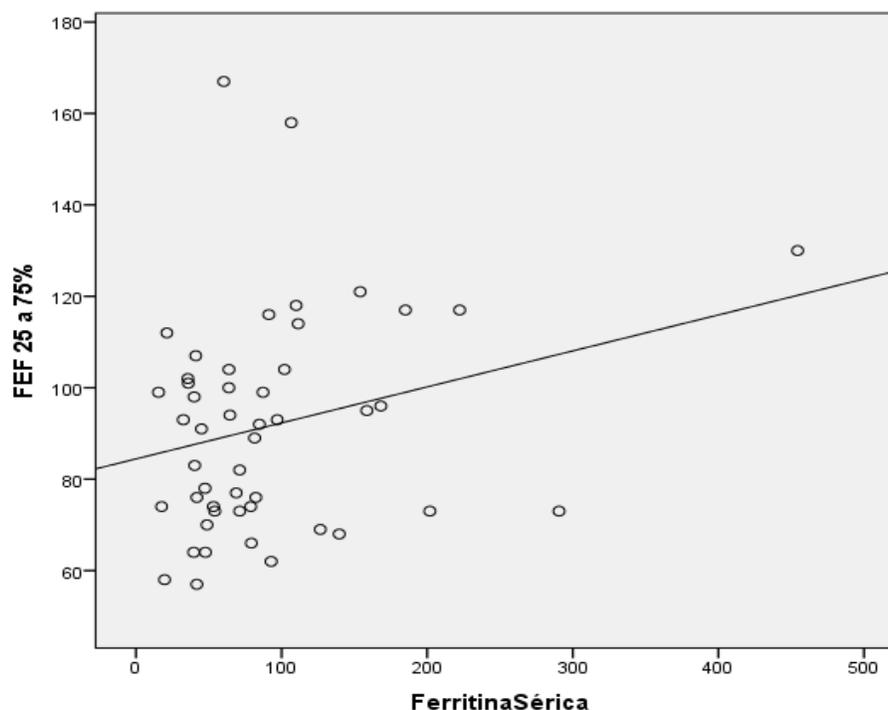


GRAFICO 2. Correlación entre los niveles de ferritina sérica y el valor de FEF 25-75%

En el análisis de los 68 pacientes que contaban con espirometría basal, se encontró una frecuencia de FEF 25-75% menor al 80% del valor predicho de 30.9%. La edad promedio de los pacientes fue de 18.35 (ds \pm 11.78) años con una mediana de 13.0 años (RIC 10-24.75), valor mínimo de 5 años y máximo de 51 años. Existió predominio en el sexo masculino representando el 63.20% de los sujetos y un 36.8% de sexo femenino. El tiempo de evolución de la sintomatología de rinitis tuvo una media de 5.10 años (ds \pm 4.44) y una mediana de 4.0 años (RIC 2.0 – 7.0). El 47.70% de los pacientes se encontraron sensibilizados a un solo alérgeno y el resto estuvieron sensibilizados a dos o más alérgenos. Además, el 26.50 % de los sujetos tuvieron un antecedente familiar de atopia.

TABLA 2

TABLA 2. Características generales de la población	
Característica	Total de pacientes (n=68), No (%), media (ds), mediana (RIC)
FEF 25-75%	
Normal	47 (69.1 %)
Anormal	21 (30.9 %)

Edad	Mediana 13.0 años (10-24.75)
Genero	
Sexo masculino	43 (63.2 %)
Sexo femenino	25 (36.8 %)
Tiempo de evolución de los síntomas de rinitis	Mediana 4.0 años (2.0 -7.0)
Número alérgenos sensibilizados	
1	31 (47.7 %)
2	14 (21.5 %)
3	8 (12.3 %)
4 ó mas	12 (18.5 %)
Antecedente Familiar de alergia	
Si	18 (26.50 %)
No	50 (73.50 %)

Se dividió nuevamente a los sujetos en dos grupos, aquellos con FEF 25-75% normal y aquellos con un valor anormal. Se realizó análisis bivariado de las variables continuas incluyendo la edad, el tiempo de evolución y el número de alérgenos; todas ellas presentando una distribución no normal, por lo cual se realizó una prueba U de Mann y Whitney. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las variables edad y tiempo de evolución de los síntomas de rinitis. Sin embargo el número de alérgenos a los que el sujeto se encuentra sensibilizado, mostro tendencia a la asociación significativa con una $p = 0.076$. TABLA 3

	FEF 25 -75%												p
	Controles (Normal)						Casos (Anormal)						
	N	Media	Mediana	Desv. típ.	Mín	Máx	N	Media	Mediana	Desv. típ.	Mín	Máx	
FEF 25-75%	47	110.36	107	18.31	82	167	21	70.14	73	6.14	57	78	
Edad*	47	19.70	15	11.82	5	47	21	15.33	11	11.40	7	51	0.28
Tiempo de evolución en años*	47	4.94	4	4.73	0	28	21	5.48	5	3.82	0	14	0.98
Número de alérgenos*	44	2.50	2	2.05	1	10	21	1.71	2	0.85	1	4	0.076

*U de Mann y Whitney

Se realizó análisis bivariado, en las variables nominales que fueron el género y el antecedente familiar de alergia con una prueba de Chi Cuadrada. Encontrándose una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de antecedente heredofamiliar de alergia con un valor de $p = 0.041$. TABLA 4

TABLA 4. Descripción de variables nominales estudiadas a los casos y los controles

Género	FEF 25-75%		P
	NORMAL	ANORMAL	
HOMBRE	28 (59.6%)	15 (71.4%)	0.349
MUJER	19 (40.4%)	6 (28.6%)	
Antecedente Heredo-Familiar (AHF)			0.041
SI	9 (19.1%)	9 (42.9%)	
NO	38 (80.9%)	12(57.1%)	

Prueba de X^2

Las variables que mostraron diferencia significativa, en este caso el antecedente heredo familiar de alergia con una $p = 0.041$ y el número de alérgenos sensibilizados con un valor de $p = 0.076$, se incluyeron en un modelo de regresión logística por pasos, siendo el antecedente familiar de atopia el único que retuvo asociación estadísticamente con el FEF 25-75%. El OR para el antecedente familiar fue de 2.23 (1.39 – 4.82; IC 95%) para incrementar el riesgo de FEF 25-75% disminuido. TABLA 5

TABLA 5. Modelo de regresión logística

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a alergenos_dicotomizado	-.020	.534	.001	1	.970	.980	.344	2.793
AHF	-.264	.456	.335	1	.563	.768	.314	1.877
Constante	.850	.419	4.114	1	.043	2.340		
Paso 2 ^a AHF	-.262	.454	.334	1	.564	.769	.316	1.874
Constante	.840	.321	6.845	1	.009	2.317		
Paso 3 ^a Constante	.740	.265	7.777	1	.005	2.095		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: alergenos_dicotomizado, AHF.

DISCUSIÓN

Nosotros diseñamos un estudio de casos y controles, para poder comparar los niveles de ferritina sérica de pacientes con rinitis alérgica persistente grave con y sin FEF 25-75% disminuida. A su vez, para conocer la frecuencia de la disminución del FEF 25-75% y validar factores asociados a la afección de la vía aérea inferior previamente identificados por otros autores.

En el análisis de la diferencia en los niveles de ferritina sérica entre los pacientes con FEF 25-75% normal y los que presentaron un valor menor al 80% del predicho; se encontró, una diferencia entre las medianas de los grupos de 19.55 ng/ml, siendo menor en los sujetos FEF 25-75% anormal, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa con un valor de $p = 0.496$. Al comparar nuestros resultados con estudios similares encontramos el de Vural (2000), quien realizó un estudio de casos y controles en pacientes adultos con asma en comparación con personas sanas, encontrando una diferencia en la media de 2.39 ng/ml, la cual tampoco fue estadísticamente significativa.¹⁶ Por otra parte, en el estudio de casos y controles realizado por Bakkeheim en 102 escolares noruegos de los cuales 19 pacientes eran portadores de asma en comorbilidad con rinitis alérgica, 31 solo de asma y 48 controles sanos, las medias de ferritina sérica se reportaron en 37.3 (25.1-49.6), 29.6 (24.0-35.2) y 29.1 (25.9 - 32.2) respectivamente, igualmente con un valor de p no significativo; a su vez, realizó un modelo de regresión logística ajustado por edad y genero, en el cual los pacientes con asma en comorbilidad con rinitis alérgica se asociaron con niveles elevados de ferritina sérica con un OR = 1.04 (IC 1.00-1.09).¹¹ Ambos estudios, muestran que existen diferencias no significativas en los niveles de ferritina sérica en los sujetos estudiados, con y sin obstrucción de la vía aérea inferior; sin embargo, las tendencias de los resultados son contrastantes, sin mostrar claramente si esta diferencia es inversa o directamente proporcional a la obstrucción bronquial. Dentro de los factores asociados al estudio que nosotros realizamos que pueden explicar el no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ferritina sérica, se encuentra el

rango de edad de los sujetos incluidos que va desde los 5 a los 51 años; en comparación a Vural que incluyó solo adultos, y a Bakkeheim que incluyó solo niños. Otra diferencia, en los estudios es que Vural comparó pacientes con asma con controles sanos, y Bakkeheim comparó sujetos con asma, sujetos con asma en comorbilidad con rinitis y sujetos sanos; en tanto que nosotros estudiamos pacientes con definición de rinitis alérgica persistente grave que tuvieran o no, la evidencia de obstrucción de la vías aéreas pequeñas al presentar FEF 25-75% anormal; y, el presentar asma o síntomas de obstrucción bronquial fueron criterios de exclusión. Estas dos diferencias la edad y la presencia de asma bronquial pueden modificar los niveles de ferritina sérica; además desde el punto de vista clínico la ferritina constituye parte del depósito corporal de hierro y puede ser afectada por otras muchas razones como son el estado nutricional o la presencia de anemia ferropénica; es un reactante de fase aguda y constituye un marcador de la evaluación clínica del estrés oxidativo asociado a hierro^{12,13,15}. Algunas de estas variables confusoras se intentaron controlar desde el diseño del estudio, al no incluir en el análisis de las diferencias de ferritina sérica entre los grupos a pacientes con enfermedades reumatológicas, inflamatorias, neoplásicas y con anemia ferropénica.

El estudio de Hur en el 2008, se utilizó la ferritina sérica como una prueba diagnóstica, encontrando valores disminuidos de ferritina sérica en aquellos pacientes con asma ocupacional ó bronquitis eosinofílica inducida por metileno difenil disocionato (MDI), comparados con individuos expuestos asintomáticos. Estableciendo un punto de corte para el nivel de ferritina sérica como menor a 69.84 ng/mL, para el cual se obtuvo una sensibilidad de 85.71, especificidad de 71.48%, con un AUC de 0.786.¹⁷ En nuestro análisis, la correlación Spearman mostró una correlación débil, de que los niveles bajos de ferritina sérica se asociaran a valores anormales de FEF 25-75%, y de igual manera sin significancia estadística. Consideramos que la dispersión de los niveles de los niveles de ferritina entre los grupos fue muy grande y que la tendencia de no presentar asociación significativa no se modificara con el tamaño de la muestra; además la correlación entre la ferritina sérica disminuida y los niveles de FEF 25-75% es

baja, lo cual no permitirá utilizarla como una herramienta para identificar a los pacientes con mayor riesgo de obstrucción de la vía aérea pequeña.

En nuestro análisis, la frecuencia de FEF 25-75% <80% del valor predicho fue de 30.9%; comparando este hallazgo con la literatura mundial, la mayoría de los estudios corresponden al grupo de trabajo de Ciprandi en Italia quienes han postulado al FEF 25-75% como un indicador de daño bronquial temprano. Marseglia en el 2004 reportó una frecuencia de FEF 25-75% disminuido en el 34.5% de los adultos portadores de rinitis, incluyendo pacientes con y sin pruebas tipo prick positivas, y con síntomas leves, moderados o severos de acuerdo a la clasificación utilizada en ese momento.²⁴ Ciprandi en el 2007 realizó la descripción de las características espirométricas de 392 pacientes adultos portadores de rinitis alérgica persistente grave entre los 18 y 49 años, encontró un FEF 25-75% disminuido en 73.46% de los sujetos, todos ellos con FEV1 y CVF normales; este estudio incluye pacientes con características similares a las del nuestro en cuanto a persistencia y severidad de los síntomas; sin embargo de un grupo de edad mayor.⁵ El mismo Ciprandi en el 2009, realizó un estudio similar pero en esta ocasión en niños y adolescentes entre los 8 y 16 años de edad, encontrando FEF 25-75% disminuido en el 31% de los sujetos, en esta ocasión la mediana de edad en los casos fue de 12 años, muy similar a la nuestra que fue de 13 años.²³ Al contrastar la frecuencia del FEF 25-75% < 80% del valor predicho en estudios que incluyeron pacientes con características similares a las de nuestro estudio, de acuerdo al grupo de edad encontramos que en los adultos dicha alteración espirométrica, se encuentra reportada hasta en un 73.46 %; sin embargo, nuestro estudio también incluyó 24 pacientes mayores de 18 años y solo en 4 se encontró un FEF 25-75% disminuido lo cual corresponde a un 16.66% de los pacientes de ese grupo de edad. Además, también incluimos un total de 44 pacientes con 17 años o menos, de los cuales 17 pacientes tuvieron FEF 25-75% disminuido lo cual corresponde a 38.63 de los pacientes de esa edad, lo cual es muy cercano al 31% reportado por Ciprandi. Dentro de las limitaciones del estudio para analizar la frecuencia del FEF 25-75% en nuestra población se encuentra el hecho de que no contábamos con una frecuencia reportada en la población mexicana, ni

latinoamericana, planteando el estudio de manera inicial con frecuencia esperada del 70%, un aproximado a lo que había reportado Ciprandi; además incluimos pacientes con un amplio rango edad y es evidente que la frecuencia entre los grupos de edad es diferente.⁵ Sin embargo, es muy probable que la variabilidad biológica y los factores ambientales, entre la población mexicana y la italiana jueguen un papel importante en la afección de la vía aérea inferior.

Realizamos un análisis de los factores de riesgo para presentar una espirometría anormal, incluyendo aquellos factores previamente identificados en los estudios de Yull, Marseglia y Ciprandi, comparando los sujetos que tuvieron un FEF 25-75% normal y los que tuvieron un valor disminuido. Encontramos, que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, en variables que en estudios previos habían tenido asociación significativa e inclusive incrementaban el riesgo de alteraciones espirométricas como son el género y el tiempo de evolución de la sintomatología de rinitis. A este respecto, el estudio de Ciprandi (2007) tuvo un predominio de pacientes masculinos debido a que se incluyó solo a soldados navales y reportó el género como un factor de riesgo para tener una FEF 25-75% anormal con un OR 21.6 (2.9-158, $p = 0.0003$); sin embargo, en el estudio del 2009 que incluyó adolescentes y niños con un proporción más homogénea entre hombres y mujeres el género perdió significancia con un valor de $p = 0.3$.^{5,23} El tiempo de evolución también se consideró en estos estudios como un factor de riesgo con un OR 2.3 (1.8-3.0, $p = <0.0001$) por cada año de evolución de la enfermedad.⁵ El antecedente familiar de atopia, no ha sido comparado directamente con el FEF 25-75%; sin embargo, si se ha asociado significativamente con la presencia de hiperreactividad bronquial; en nuestro estudio, tuvo asociación en el análisis bivariado con una $p = 0.041$, siendo el único que retuvo significancia estadística en el modelo de regresión logística y con OR de 2.23 (1.03-4.82; IC 95%).^{21,22} Por último, el número de sensibilizaciones a alérgenos, fue estudiado por Ciprandi en el 2010, encontrando que los pacientes con polisensibilización tenían un riesgo incrementado de tener un FEF 25-75% disminuido con un OR de 1.85 (1.33-2.57, $p = <0.001$); nosotros encontramos en el análisis bivariado asociación significativa de la polisensibilización con la

disminución del FEF 25-75%, sin embargo perdió significancia en el modelo de regresión logística.⁸

CONCLUSIONES

En un grupo de casos y controles de pacientes con rinitis alérgica persistente grave, no existe diferencia significativa en los niveles de ferritina sérica entre los pacientes con un FEF 25-75% normal y aquellos con un valor <80% del valor predicho. Por lo tanto, no es una herramienta útil para identificar a pacientes con rinitis alérgica, que tengan mayor riesgo de presentar obstrucción de la vía aérea pequeña.

La frecuencia de FEF 25-75% disminuido en la población estudiada, es menor a la reportada a nivel mundial. Los factores de riesgo validados en otras poblaciones como son tiempo de evolución de la enfermedad, género masculino y antecedente familiar de alergia, no mostraron asociación significativa con los valores de FEF 25-75%. Solo la presencia de antecedente familiar de alergia, mostró asociación significativa con la disminución del FEF 25-75%.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8–160.
2. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de rinitis alérgica. México: Instituto Mexicano del Seguro Social año de integración 2008. Actualización 2010.
3. Rodríguez MR, Rojo GM, Becerril AM, Gasca BM. Incidencia de enfermedades alérgicas y marcadores atópicos en un hospital de tercer nivel. *Rev Alerg Mexico* 1997;44:146-9.
4. Bousquet J, Vignola AM, Demoly. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:691–706.
5. Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters. *Allergy* 2008;63:255–260.
6. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26: 319–338.
7. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–968.
8. Ciprandi G, Cirillo I, Klersey C. Lower Airways May Also Be Affected in Asymptomatic Patients With Recent Onset of Allergic Rhinitis. *Laryngoscope* 2010;120:1288–1291.
9. Ciprandi G, Tosca MA, Signori A, Cirillo I. Bronchial hyperreactivity in patients with allergic rhinitis: Forced expiratory flow between 25 and 75% of vital capacity might be a predictive factor. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32:e4-e8.

10. Büyüköztürk S, Akkor GA, Genc S, kocak H, Öneriyidogan Y, Erden S, et al. Acute phase reactants in allergic airway disease. *Tohoku J Exp Med* 2004; 204:209-213.
11. Bakkeheim E, Mowinckel P, Carlsen KH, Burney P, Lodrup KC. Altered oxidative state in schoolchildren with asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 178–185.
12. Turi J, Yang F, Garrick MD, Piantadosi CA, Ghio AJ. The iron cycle and oxidative stress in the lung. *Free Radical Biol* 2004;36: 850–7.
13. Ghio AJ, Turi J, Yang F, Garrick LM. Iron homeostasis in the lung. *Biol Res* 2006;39: 67-77.
14. Kocyigit A, Armutcu F, Gurel A, Ermis B. Alterations in plasma essential trace elements selenium, manganese, zinc, copper, and iron concentrations and the possible role of these elements on oxidative status in patients with childhood asthma. *Biol Trace* 2004;97: 31-41.
15. Lee DH, Zacharski LR, Jacobs DR. Comparison of the serum ferritin and percentage of transferrin saturation as exposure markers of iron-driven oxidative stress–related disease outcomes. *Am Heart J* 2006;151: 1247 e1-7.
16. Vural H, Uzun K, Uz E, Kocyigit A, Akyol O. Concentrations of copper, zinc and various elements in serum of patients with bronchial asthma. *J Trace Elements Med Biol* 2000;14: 88-91.
17. Hur GY, Choi GS, Sheen SS, Lee HY, Park HJ, Choi SJ, et al. Serum ferritin and transferrin levels as serologic markers of methylene diphenyl diisocyanate–induced occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:774-80.

18. Choi GS, Shin SY, Kim JH, Lee HY, Palikhe NS, Ye YM, et al. Serum lactoferrin level as a serologic biomarker for allergic rhinitis. *Clinical et Experimental Allergy* 2010;40: 403–410.
19. Vázquez García JC, Pérez Padilla R. Indicaciones de la espirometría. En: *Manual para el uso y la interpretación de la espirometría por el médico*. México: ALAT 1ª edición, 2007. Pág 18-21.
20. Vázquez García JC, Pérez Padilla R. Interpretación de la espirometría. En: *Manual para el uso y la interpretación de la espirometría por el médico*. México: ALAT 1ª edición, 2007. Pág 34-45.
21. Yull Young K, Hyun Lee M, Keun Kim C, Gi Min Y, Keun Kim Y, Up Min K, et al. A familial predisposition in bronchial hiperresponsiveness among patients with allergic rinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:921-6.
22. Marseglia GL, Cirillo I, Vizzacaro A, Klersy C, Tosca MA, La Rosa M, et al. Role of forced expiratory flow at 25 – 75% as an early marker of small airways impairment in subjects with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28:74-8.
23. Ciprandi G, Capasso M. Association of childhood perennial allergic rhinitis with subclinical airflow limitation. *Clinical et experimetal allergy* 2010;40:398-402.

ANEXO 1

Criterios de inclusión

Pacientes con rinitis alérgica persistente grave (de acuerdo a los criterios de definición de ARIA), mexicanos, en un rango de edad de 5 años a 60 años, de ambos géneros, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión

Diagnostico confirmado de asma

Síntomas respiratorios bronquiales en los últimos 6 meses: tos, sibilancias, disfonía.

Infecciones de vías respiratorias agudas o crónicas.

Anomalías anatómicas nasales obstructivas graves: pólipos nasales, desviación grave del septum nasal.

Tabaquismo.

Inmunoterapia específica actual o previa, por un periodo mayor a seis meses.

Terapia con corticoesteroides orales, nasales, vasoconstrictores orales, antileucotrienos, y antihistamínicos durante las 4 semanas previas al presente estudio.

Enfermedades reumatológicas o inflamatorias.

Neoplasias malignas

Anemia ferropénica

Contraindicaciones para la realización de espirometría:

1. Infarto miocárdico reciente o crisis cardiaca
2. Enfermedad cardiaca o reciente
3. Cirugía reciente (ojos, oído, tórax o abdomen)
4. Embarazo en el tercer trimestre o con complicaciones
5. Estado de salud precario, inestabilidad cardiovascular, fiebre, náusea, vómitos, etc.

6. Neumotórax
7. Tuberculosis activa sin tratamiento, influenza, etc.
8. Hemoptisis
9. Aneurismas grandes, cerebral, abdominal, torácico
10. Sello de agua o traqueostomía
11. Otitis media ²¹

Criterios de eliminación

Pacientes con capacidad vital forzada menor a 80% en relación al valor predicho.

Pacientes con relación Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo/Capacidad Vital Forzada en el primer segundo (VEF1/CVF) menor a 80% en relación al valor predicho.