

Importancia de los centros de excelencia  
de la Organización Mundial de Alergia

*Mario Sánchez-Borges et al.*

Análisis comparativo de la fracción exhalada de óxido nítrico  
en niños y en adolescentes con rinitis alérgica  
y no alérgica

*Ricardo Saranz et al.*

Omalizumab as an adjuvant therapy for treating severe atopic  
dermatitis in children. A serie of cases

*María García et al.*

Influencia de la ansiedad y depresión sobre el control del  
asma en pacientes ecuatorianos. Estudio piloto

*Iván Chérrez-Ojeda et al.*

Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea  
para alérgenos inhalables en pacientes  
con alergia respiratoria

*Francisco Valle-Rodríguez et al.*

Flujometría *versus* espirometría para el diagnóstico  
de asma en adultos

*Andrea Herrera-Sánchez et al.*

Peanut allergy among Mexican adults with allergic respiratory  
diseases: prevalence and clinical manifestations

*Dante Daniel Hernández-Colín et al.*

Alergia a vegetales pertenecientes a la familia de las  
solanáceas

*Margarita Tomás-Pérez et al.*

Reacciones de hipersensibilidad a aditivos alimentarios

*Guillermo Velázquez-Sámano et al.*

Tejido adiposo: función inmune y alteraciones inducidas  
por obesidad

*Gloria Bertha Vega-Robledo et al.*

Correlación: no toda correlación implica causalidad

*Ivonne Roy-García et al.*

Asma: endotipos y fenotipos en la edad pediátrica

*Francisco Muñoz-López*

Erupción polimorfa del embarazo, un diagnóstico  
diferencial de las reacciones graves por medicamentos

*Ana Calle et al.*

Dermatitis de contacto alérgica a cobalto y níquel  
en un trabajador de la industria metalúrgica.

Reporte de caso y revisión de la literatura

*Edgar Antonio Román-Razo et al.*

Delayed aminopenicillin reaction associated to human herpes  
virus 6 infection mimicking DRESS syndrome

*Laura Miguez-Martín et al.*

Hipoplasia cartilago-cabello. Reporte de un caso

*Tamara Aidé Staines-Boones et al.*

Una visión brasileña sobre la epidemiología  
de la rinitis alérgica

*Pedro Miguel Goulart-Longo et al.*

Alergia a metilprednisolona

*Ana Josefa Pérez-Aragón et al.*

## CMICA

### Presidente

Dr. Javier Gómez Vera

### Vicepresidente

Dr. Eric Martínez Infante

### Secretario

Dr. Elías Medina Segura

### Comité Académico

Dr. Alfredo Arias Cruz

## RAM

### Directora editorial

Dr. Nora Hilda Segura Méndez  
(norasegura@yahoo.com)

### Editora ejecutiva

Dr. Diana Andrea Herrera Sánchez  
(dianaaherrera@outlook.com)

### Coeditores

Dr. Sandra Nora González Díaz  
(sgonzalezdiaz@alergiashu.org,  
sgonzalezdiaz@yahoo.com)  
Dr. Guillermo Velázquez Sámano  
(sgonzalezdiaz@alergiashu.org  
sgonzalezdiaz@yahoo.com)

### Editores de Sección

Dr. María Guadalupe Novales  
Metodología de la Investigación  
Dr. Leopoldo Santos Argumedo  
Inmunología

### Editores Asociados

Dr. Alfredo Arias Cruz  
Dr. Alejandro Escobar Gutiérrez  
Dr. Désirée Larenas Linnemann  
Dr. Eleazar Mancilla Hernández  
Dr. María Isabel Rojo Gutiérrez  
Dr. María Eugenia Vargas Camaño

## Comité de relaciones internacionales

Dr. Juan Carlos Ivancevich

## Comité editorial internacional

### Argentina

Dr. Martin Bozzola

Asociación Argentina de Alergia e Inmunopatología

### Brasil

Dr. Dirceu Solé

Associação Brasileira de Alergia  
e Inmunopatología

Dr. Antonio Condino Neto

Universidade de São Paulo

### Chile

Dr. Paula Duarte.

Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

### Colombia

Dr. Mauricio Sarrazola SanJuan

Asociación Colombiana de Asma Alergia e  
Inmunología

### Cuba

Dr. Mirta Álvarez Castelló

Sociedad Cubana de Asma, Alergia e Inmunología  
Clínica

### Ecuador

John Zambrano Haboud

Sociedad Ecuatoriana de Alergia Asma e Inmunología

### España

Dr. Antonio Valero Santiago

Sociedad Española de Alergia e Inmunología  
Clínica

Dr. Monserrat Fernández Rivas

Hospital Clínico San Carlos

Dr. Antonio Nieto

Hospital La Fe

### Estados Unidos

Dr. Juan C. Celedón

Hispanic American Allergy Asthma  
& Immunology Association

## Comité editorial nacional

Dr. Blanca del Río Navarro

Dr. Blanca María Morfín Maciel

Dr. Laura Berrón Ruiz



### Panamá

Dr. Paulo Barrera

Asociación Panameña de  
Alergología e Inmunología Clínica

### Paraguay

Dr. Ana Elizabeth Buoggermini

Universidad Nacional de Asunción

Dr. Silvio Mario Espínola

Velásquez

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e  
Inmunología

Dr. Ricardo Meza Brítez

Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e  
Inmunología

### Perú

Dr. Juan Rodríguez Tafur Dávila

Sociedad Peruana de Inmunología  
y Alergia

### Portugal

Mário Morais-Almeida

Sociedad Portuguesa de  
Alergología e Inmunología  
Clínica

### República Dominicana

Antonio J. Castillo V.

Sociedad Dominicana de Alergia e Inmunología

### Uruguay

Dr. Juan Francisco Schuhl

Sociedad Uruguaya de Alergología

### Venezuela

Dr. Mario A. Sánchez Borge

Sociedad Venezolana de Alergia, Asma  
e Inmunología

Dr. Marco Antonio Yamazaki

Dr. Mario Cavazos Galván

Dr. Eunice Giselle López Rocha

**Revista Alergia México**, año 66, núm. 3, julio-septiembre 2019, es una publicación trimestral, órgano oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C. y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología.

Editora responsable: Nora Hilda Segura Méndez. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2017-110910184100-20, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título: 12350. Certificado de Licitud de Contenido: 9913 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. ISSN versión electrónica: 2448-9190 por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

La reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes publicados requieren la concesión de los respectivos créditos a los autores y a Revista Alergia México.

Publicación editada por Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A.C. Diseño: Ruth Jiménez Segura. Corrección: Ángel Alberto Frías. Asistente editorial: Jorge Meléndez. Coordinación editorial: Gabriela Ramírez Parra

## Contents

### Editorial

#### 269 Importance of World Allergy Organization's centers of excellence

Mario Sánchez-Borges, Sandra Nora González-Díaz, Lanny Rosenwasser, Ignacio Ansoategui

### Original articles

#### 272 Comparative analysis of exhaled nitric oxide in children and teenagers with allergic and non-allergic rhinitis

Ricardo Saranz, Alejandro Lozano, Natalia Andrea Lozano, Graciela Alegre, Laura Verónica Sasia, Eugenia Cónari, Paula Robredo, Marina Ponzio, Álvaro Cruz

#### 282 Omalizumab as an adjuvant therapy for treating severe atopic dermatitis in children. A serie of cases

María García, Alejandro Durán-Crane, Edgardo Chapman, Elizabeth García

#### 292 The influence of anxiety and depression on asthma control in Ecuadorian patients. A pilot study

Iván Chérrez-Ojeda, Emanuel Vanegas, Miguel Félix, Fanny Jiménez, Valeria Mata, José Alfredo Cano

#### 301 The effectiveness and safety of subcutaneous immunotherapy for inhalable allergens in patients with respiratory allergies

Francisco Valle-Rodríguez, Aida Inés López-García, Daniela Rivero-Yeverino, Chrystopherson Caballero-López, José Sergio Papaqui-Tapia, Israel Pablo Ruiz-Márquez, Juan Jesús Ríos-López, Johav Yael Sánchez-Villalobos

#### 308 Peak expiratory flow vs. spirometry for the diagnosis of asthma in adults

Andrea Herrera-Sánchez, Fabián Eduardo Álvarez-Chávez, María C. Castillo-Hernández, Óscar Orihuela, Gustavo Guevara-Balcázar, María de los Angeles Martínez-Godínez, Baldomero González-Virta

#### 314 Peanut allergy among Mexican adults with allergic respiratory diseases: prevalence and clinical manifestations

Dante Daniel Hernández-Colín, Eunice Fregoso-Zúñiga, Jaime Morales-Romero, Tonantzin Isis Bedolla-Pulido, Aleyda Carolina Barajas-Serrano, Angie Bedolla-Pulido, Martín Bedolla-Barajas

#### 322 Allergy to vegetables belonging to the Solanaceae family

Margarita Tomás-Pérez, Irene Hernández-Martín, Isabel Fernández de Alba-Porcel, María Jesús Pagola, Pedro Carretero, Javier Domínguez-Ortega, María Magdalena Lluch-Bernal, María Luisa Caballero, Santiago Quirce

### Review article

#### 329 Hypersensitivity reactions to food additives

Guillermo Velázquez-Sámano, Rodrigo Collado-Chagoya, Rubén Alejandro Cruz-Pantoja, Andrea Aída Velasco-Medina, Juan Rosales-Guevara

### Immunology

#### 340 Adipose tissue: immune function and alterations caused by obesity

Gloria Bertha Vega-Robledo, María Guadalupe Rico-Rosillo

### Research methodology

#### 354 Correlation: not all correlation entails causality

Ivonne Roy-García, Rodolfo Rivas-Ruiz, Marcela Pérez-Rodríguez, Lino Palacios-Cruz

### Brief communication

#### 361 Asthma: endotypes and phenotypes at a pediatric age

Francisco Muñoz-López

### Clinical cases

#### 366 Polymorphic eruption of pregnancy, a differential diagnosis of severe reactions to medications

Ana Calle, Liliana Guevara-Saldaña, Ricardo Cardona

## Contenido

### Editorial

#### 269 Importancia de los centros de excelencia de la Organización Mundial de Alergia

Mario Sánchez-Borges, Sandra Nora González-Díaz, Lanny Rosenwasser, Ignacio Ansoategui

### Artículos originales

#### 272 Análisis comparativo de la fracción exhalada de óxido nítrico en niños y en adolescentes con rinitis alérgica y no alérgica

Ricardo Saranz, Alejandro Lozano, Natalia Andrea Lozano, Graciela Alegre, Laura Verónica Sasia, Eugenia Cónari, Paula Robredo, Marina Ponzio, Álvaro Cruz

#### 282 Omalizumab como adjuvante en el tratamiento de dermatitis severa atópica en niños. Una serie de casos

María García, Alejandro Durán-Crane, Edgardo Chapman, Elizabeth García

#### 292 Influencia de la ansiedad y depresión sobre el control del asma en pacientes ecuatorianos. Estudio piloto

Iván Chérrez-Ojeda, Emanuel Vanegas, Miguel Félix, Fanny Jiménez, Valeria Mata, José Alfredo Cano

#### 301 Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria

Francisco Valle-Rodríguez, Aida Inés López-García, Daniela Rivero-Yeverino, Chrystopherson Caballero-López, José Sergio Papaqui-Tapia, Israel Pablo Ruiz-Márquez, Juan Jesús Ríos-López, Johav Yael Sánchez-Villalobos

#### 308 Flujometría versus espirometría para el diagnóstico de asma en adultos

Andrea Herrera-Sánchez, Fabián Eduardo Álvarez-Chávez, María C. Castillo-Hernández, Óscar Orihuela, Gustavo Guevara-Balcázar, María de los Ángeles Martínez-Godínez, Baldomero González-Virta

#### 314 Alergia al maní en adultos mexicanos con enfermedades respiratorias alérgicas: prevalencia y manifestaciones clínicas

Dante Daniel Hernández-Colín, Eunice Fregoso-Zúñiga, Jaime Morales-Romero, Tonantzin Isis Bedolla-Pulido, Aleyda Carolina Barajas-Serrano, Angie Bedolla-Pulido, Martín Bedolla-Barajas

#### 322 Alergia a vegetales pertenecientes a la familia de las solanáceas

Margarita Tomás-Pérez, Irene Hernández-Martín, Isabel Fernández de Alba-Porcel, María Jesús Pagola, Pedro Carretero, Javier Domínguez-Ortega, María Magdalena Lluch-Bernal, María Luisa Caballero, Santiago Quirce

### Artículo de revisión

#### 329 Reacciones de hipersensibilidad a aditivos alimentarios

Guillermo Velázquez-Sámano, Rodrigo Collado-Chagoya, Rubén Alejandro Cruz-Pantoja, Andrea Aída Velasco-Medina, Juan Rosales-Guevara

### Inmunología

#### 340 Tejido adiposo: función inmune y alteraciones inducidas por obesidad

Gloria Bertha Vega-Robledo, María Guadalupe Rico-Rosillo

### Metodología de la investigación

#### 354 Correlación: no toda correlación implica causalidad

Ivonne Roy-García, Rodolfo Rivas-Ruiz, Marcela Pérez-Rodríguez, Lino Palacios-Cruz

### Comunicación breve

#### 361 Asma: endotipos y fenotipos en la edad pediátrica

Francisco Muñoz-López

### Casos clínicos

#### 366 Erupción polimorfa del embarazo, un diagnóstico diferencial de las reacciones graves por medicamentos

Ana Calle, Liliana Guevara-Saldaña, Ricardo Cardona

## Contents

**371 Allergic contact dermatitis to cobalt and nickel in a metal industry worker. Case report and literature review**

Edgar Antonio Román-Razo, Patricia María O'Farrill, César Cambray, Andrea Herrera, Diego Antonio Mendoza-Revilla, Diana Aguirre

**375 Delayed aminopenicillin reaction associated to human herpes virus 6 infection mimicking DRESS syndrome**

Laura Míguez-Martín, Helena Higelmo-Gómez, Ángela Gómez-Farpón, Francisco Álvarez-Caro

**379 Cartilage-hair hypoplasia. A case report**

Tamara Aidé Staines-Boones, María Guadalupe González-Villarreal, Cecilia Hernández-Fernández

### Letter to the editor

**384 A Brazilian view on the epidemiology of allergic rhinitis**

Pedro Miguel Goulart-Longo, Luiz Henrique Franciscatto, Eliane Mazzuco-Dos Santos, Chaiana Marcon

**386 Allergy to methylprednisolone**

Ana Josefa Pérez-Aragón, Manuel Díaz-Molina, María Teresa Romero-Paniagua, Ana Martínez-Cañavate

## Contenido

**371 Dermatitis de contacto alérgica a cobalto y níquel en un trabajador de la industria metalúrgica. Reporte de caso y revisión de la literatura**

Edgar Antonio Román-Razo, Patricia María O'Farrill, César Cambray, Andrea Herrera, Diego Antonio Mendoza-Revilla, Diana Aguirre

**375 Reacción tardía a aminopenicilina asociada con infección por el virus del herpes humano 6 que simula síndrome DRESS**

Laura Míguez-Martín, Helena Higelmo-Gómez, Ángela Gómez-Farpón, Francisco Álvarez-Caro

**379 Hipoplasia cartilago-cabello. Reporte de un caso**

Tamara Aidé Staines-Boones, María Guadalupe González-Villarreal, Cecilia Hernández-Fernández

### Carta al editor

**384 Una visión brasileña sobre laW epidemiología de la rinitis alérgica**

Pedro Miguel Goulart-Longo, Luiz Henrique Franciscatto, Eliane Mazzuco-Dos Santos Chaiana Marcon

**386 Alergia a metilprednisolona**

Ana Josefa Pérez-Aragón, Manuel Díaz-Molina, María Teresa Romero-Paniagua, Ana Martínez-Cañavate

## Importance of World Allergy Organization's centers of excellence

## Importancia de los centros de excelencia de la Organización Mundial de Alergia

Mario Sánchez-Borges,<sup>1</sup>  
0000-0002-9308-6418;  
Sandra Nora González-Díaz,<sup>2</sup>  
0000-0002-3612-0042;  
Lanny Rosenwasser,<sup>3</sup>  
0000-0003-3318-2632;  
Ignacio Ansotegui,<sup>4</sup>  
0000-0002-6942-1511

<sup>1</sup>Centro Médico Docente La Trinidad,  
Departamento de Alergología e Inmunología  
Clínica, Caracas, Venezuela

<sup>2</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León,  
Hospital Universitario José Eleuterio González,  
Centro Regional de Alergia e Inmunología  
Clínica, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>3</sup>University of Missouri Kansas City, School  
of Medicine, Missouri, Estados Unidos

<sup>4</sup>Hospital Quirónsalud, Departamento de Alergia  
e Inmunología, Bizkaia, Bilbao, España

Correspondencia: Mario Sánchez-Borges.  
sanchezbmario@gmail.com

Recibido: 2019-07-25  
Aceptado: 2019-08-01  
DOI: 10.29262/ram.v66i3.650

### Antecedentes

La Organización Mundial de Alergia (World Allergy Organization) es una federación de sociedades nacionales y regionales de alergia e inmunología clínica cuya misión es promover el desarrollo de estas especialidades a través de programas educativos en congresos, simposios y conferencias en diferentes partes del mundo.

Esta alianza mundial de sociedades científicas y profesionales promueve la excelencia en la atención médica de la población mediante la educación, el entrenamiento y la investigación. Actualmente 103 Sociedades Nacionales y Regionales de Alergia e Inmunología Clínica pertenecen a la Organización Mundial de Alergia (<https://worldallergy.org>).

### Centros de Excelencia de la Organización Mundial de Alergia

El programa de Centros de Excelencia de la Organización Mundial de Alergia permite intensificar y acelerar la innovación científica y clínica multidisciplinaria, la educación y la abogacía a nivel mundial, promoviendo la excelencia en educación, investigación, y entrenamiento para todos los interesados en alergia, asma e inmunología clínica.

### ¿Cuáles son los criterios de calificación para un Centro de Excelencia de la Organización Mundial de Alergia?

El Centro de Excelencia está constituido por un grupo de trabajo multidisciplinario, basado en una institución académica, que incluye tres o más subespecialidades con los siguientes componentes:

- Una clara misión alineada con la de la Organización Mundial de Alergia con el propósito de favorecer el progreso de la alergia, asma e inmunología clínica como área de estudio multidisciplinaria.

Este artículo debe citarse como: Sánchez-Borges M, González-Díaz SN, Rosenwasser L, Ansotegui I. Importancia de los centros de excelencia de la Organización Mundial de Alergia. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):269-271



- Una organización establecida con buena dirección e infraestructura y mentores reconocidos en alergia, asma e inmunología clínica.
- Un Departamento de Investigación bien establecido con publicaciones revisadas por sus pares en revistas reconocidas.
- Un profesorado diverso representando tres o más especialidades clínicas que constituirán el comité ejecutivo local.
- Una carta de soporte de la Sociedad Nacional miembro respectiva y de la Oficina del Decano u Oficina administrativa equivalente.

#### ¿Qué áreas debe abarcar un Centro de Excelencia?

- *Investigación:* áreas específicas de investigación básica y clínica con objetivos multidisciplinares.
- *Aspectos clínicos:* debe tener programas reconocidos en alergia, asma e inmunología clínica y objetivos dirigidos a actividades multidisciplinares e innovación clínica. Debería poder participar en registros nacionales de pacientes.
- *Educación y entrenamiento:* un programa claramente articulado de educación/entrenamiento acorde con la misión de la Organización Mundial de Alergia.
- *Abogacía en las redes:* actividades potenciales de educación a pacientes, grupos de pacientes, comunidades y el gobierno.

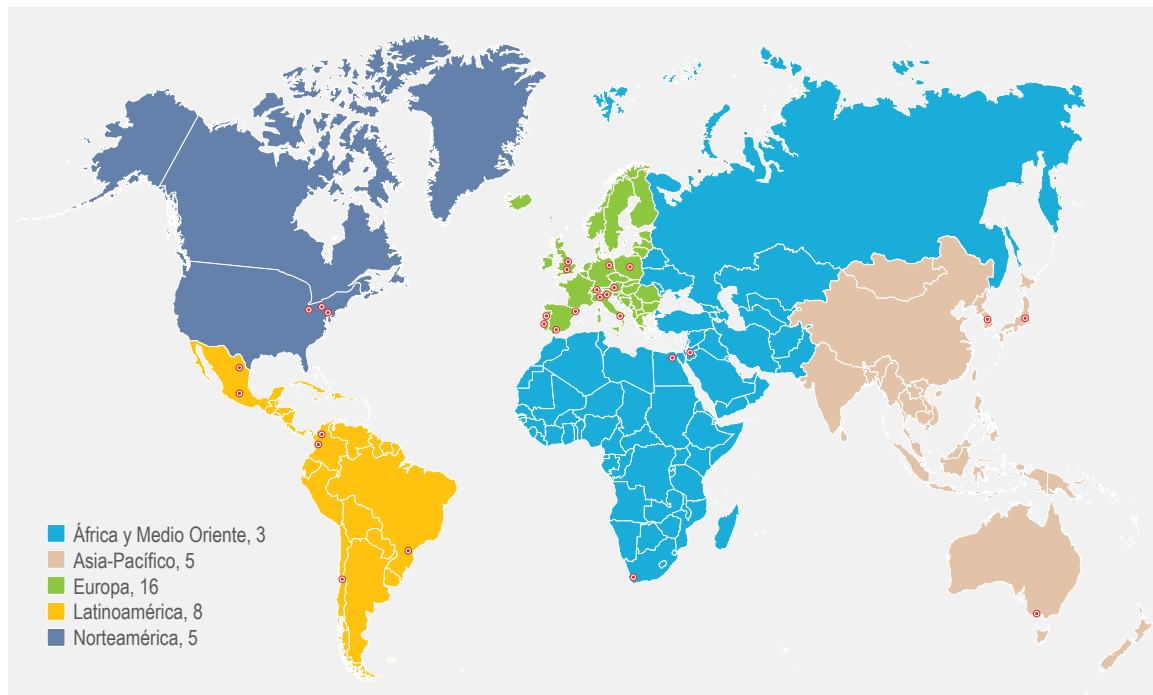


Figura 1. Centros de Excelencia de la Organización Mundial de Alergia distribuidos en diferentes lugares alrededor del mundo, indicados como puntos rojos.

### ¿Cuáles son los beneficios y oportunidades derivados de un Centro de Excelencia?

- Recibir soporte científico en el desarrollo y diseminación de recursos globales de educación.
- Proveer tutorías para investigación y entrenamiento para miembros jóvenes de la Organización Mundial de Alergia (las sociedades nacionales pueden estar involucradas en la recomendación de los miembros jóvenes que serán entrenados).
- Oportunidades de colaboración a través de conferencias y becas de investigación con otros Centros de Excelencia para avanzar en la investigación y educación.
- Conducir programas educativos en colaboración con la Organización Mundial de Alergia, incluyendo webinars.
- Colaborar en los programas para médicos de atención primaria de la Organización Mundial de Alergia.

Adicionalmente, los centros de excelencia mantienen una estrecha relación con los miembros más jóvenes, proporcionándoles oportunidades para organizar conjuntamente simposios, sesiones de carteles y otras actividades en los congresos de la Organización Mundial de Alergia, colaboraciones en estudios clínicos y de investigación focalizados en aspectos como genética, alergia alimentaria, inmunoterapia y otros.

### ¿Cuáles son los Centros de Excelencia que existen en el mundo?

En la actualidad existen 37 Centros de Excelencia de la Organización Mundial de Alergia diseminados en todo el mundo (figura 1):

Para información detallada acerca de la ubicación de estos centros de excelencia se sugiere consultar la página web de la Organización:

*<https://www.worldallergy.org/wao-centers-of-excellence>*

## Comparative analysis of exhaled nitric oxide in children and teenagers with allergic and non-allergic rhinitis

### Análisis comparativo de la fracción exhalada de óxido nítrico en niños y en adolescentes con rinitis alérgica y no alérgica

Ricardo Saranz,<sup>1</sup> Alejandro Lozano,<sup>1</sup> Natalia Andrea Lozano,<sup>1</sup> Graciela Alegre,<sup>1</sup> Laura Verónica Sasía,<sup>1</sup> Eugenia Cónhari,<sup>1</sup> Paula Robredo,<sup>1</sup> Marina Ponzio,<sup>2</sup> Álvaro Cruz<sup>3</sup>

#### Abstract

**Background:** There is subclinical bronchial inflammation in patients with allergic rhinitis (AR). There is less evidence of inflammation of the lower airway in non-allergic rhinitis (NAR).

**Objective:** To investigate the inflammation of the lower airway by exhaled nitric oxide (FeNO) in patients with AR and NAR without asthma and its link to lung function, the severity of rhinitis, and biomarkers of atopy.

**Methods:** A cross-sectional study of patients aged 6 to 18 years, with AR or NAR without asthma. Spirometry, serum IgE, blood eosinophil count and FeNO were carried out. Rhinitis was classified according to the ARIA guide.

**Results:** Forty patients were included; 28 with AR and 12 with NAR. Patients with AR showed higher FeNO levels (medium 36.5 ppb; range 5-114) than those with NAR (medium 7 ppb; range 5-24) ( $p = 0.0011$ ). Elevated FeNO was linked to spirometric abnormalities [OR= 7.14 (95 % CI 1.04-49.04),  $p = 0.049$ ]. In AR, there was correlation between FeNO and blood eosinophils ( $r = 0.41$ ,  $p = 0-33$ ).

**Conclusions:** Both children and teenagers with AR showed higher FeNO than patients with NAR, which was correlated with blood eosinophilia and altered lung function.

**Keywords:** Rhinitis; Inflammation; Spirometry; Exhaled nitric oxide

**Este artículo debe citarse como:** Saranz R, Lozano A, Lozano NA, Alegre G, Sasía LV, Cónhari E, Robredo P, Ponzio M, Cruz Á. Análisis comparativo de la fracción exhalada de óxido nítrico en niños y en adolescentes con rinitis alérgica y no alérgica. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):272-281.

#### ORCID

Ricardo Saranz, 0000-0002-9716-1825; Alejandro Lozano, 0000-0002-1475-0676;  
Natalia Andrea Lozano, 0000-0002-1235-2105; Graciela Alegre, 0000-0001-8391-186X;  
Laura Verónica Sasía, 0000-0002-2478-2532; Eugenia Cónhari, 0000-0002-8759-0431;  
Paula Robredo, 0000-0002-3073-3200; Marina Ponzio, 0000-0002-3549-2063; Álvaro Cruz, 0000-0002-7403-3871

<sup>1</sup>Universidad Católica de Córdoba, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Alergia e Inmunología, Córdoba, Argentina

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Fisiología Humana, Córdoba, Argentina

<sup>3</sup>Universidad Federal de Bahía, Bahía, Brasil

Correspondencia: Ricardo Saranz.  
rsaranz@arnet.com.ar

Recibido: 2018-12-27  
Aceptado: 2019-05-16  
DOI: 10.29262/ram.v66i3.583





## Resumen

**Antecedentes:** Existe inflamación bronquial subclínica en pacientes con rinitis alérgica. Son menos las evidencias de inflamación de la vía aérea inferior en rinitis no alérgica.

**Objetivo:** Investigar inflamación de la vía aérea inferior por la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en pacientes con rinitis alérgica y rinitis no alérgica sin asma y su asociación con función pulmonar, gravedad de la rinitis y biomarcadores de atopia.

**Métodos:** Estudio transversal de pacientes entre seis y 18 años, con rinitis alérgica o rinitis no alérgica sin asma. Se realizó espirometría, IgE sérica, recuento de eosinófilos hemáticos y FeNO. Se clasificó la rinitis según guía ARIA.

**Resultados:** Se incluyeron 40 pacientes, 28 con rinitis alérgica y 12 con rinitis no alérgica. Los pacientes con rinitis alérgica tuvieron niveles de FeNO más elevados (mediana 36.5 ppb, rango 5-114) que aquellos con rinitis no alérgica (mediana 7 ppb, rango 5-24) ( $p = 0.0011$ ). La FeNO elevada se asoció con anormalidad espirométrica (RM = 7.14 [IC 95 % = 1.04-49.04],  $p = 0.049$ ). En la rinitis alérgica, existió correlación entre FeNO y eosinófilos en sangre ( $r = 0.41$ ,  $p = 0-33$ ).

**Conclusiones:** Los niños y adolescentes con rinitis alérgica tuvieron FeNO más elevada que los pacientes con rinitis no alérgica, que se correlacionó con eosinofilia hemática y función pulmonar alterada.

**Palabras clave:** Rinitis; Inflamación; Espirometría; Fracción exhalada de óxido nítrico

## Abreviaturas y siglas

ARIA, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

ATS, American Thoracic Society

ERS, European Respiratory Society

FEF 25-75 %, flujo espiratorio forzado entre 25 y 75 % de la capacidad vital forzada

FeNO, fracción exhalada de óxido nítrico

FEV<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la capacidad vital forzada

CVF, capacidad vital forzada

HRB, hiperreactividad bronquial

IgE, inmunoglobulina E

RA, rinitis alérgica

RNA, rinitis no alérgica

## Antecedentes

La rinitis crónica es una patología inflamatoria de vía aérea superior que se caracteriza por rinorrea, prurito, obstrucción nasal y estornudos de diferente gravedad.<sup>1</sup> La existencia o no de sensibilización a alérgenos permite la clasificación de la rinitis alérgica (RA) o no alérgica (RNA).<sup>1,2</sup>

Esta patología adquiere relevancia por el compromiso de la calidad de vida que produce en quienes la padecen<sup>1</sup> y su alta prevalencia: entre 20 y 40 % en la población general, la mitad de naturaleza no alérgica.<sup>1,2</sup>

Existen múltiples evidencias que sustentan una estrecha relación entre la vía aérea superior e inferior. Esto ha llevado al concepto de una enfermedad común que afecta toda la vía aérea, principalmente ligada a un proceso sistémico alérgico y,

secundariamente, a mecanismos no alérgicos aún no completamente dilucidados.<sup>3</sup> Las formas de RA y RNA presentan numerosas similitudes: ambas se asocian con comorbilidades como sinusitis, conjuntivitis, dermatitis atópica y asma;<sup>4</sup> asimismo, se conoce que el riesgo de padecer asma es similar en los niños con RA y RNA y está aumentado respecto a la población sana.<sup>5</sup>

La determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), producida endógenamente en células del aparato respiratorio como consecuencia de la oxidación de la L-arginina por la sintetasa del óxido nítrico con el estímulo de citoquinas Th2, es un método indirecto, simple y no invasivo para identificar inflamación eosinofílica de la vía aérea.<sup>6</sup> Esta cuantificación ha sido validada en los últimos años para el diagnóstico y monitoreo terapéutico del

asma alérgica y, en particular, de la respuesta a esteroides inhalados.<sup>6</sup>

Recientemente se han observado cambios inflamatorios bronquiales con predominio de eosinófilos por esputo inducido<sup>7,8</sup> y análisis de FeNO<sup>9,10,11,12,13</sup> en el fenotipo alérgico de rinitis. Son menos los estudios que caracterizan la inflamación de la vía aérea inferior en ARN.<sup>14</sup> Sin embargo, la relación entre atopia, rinitis y FeNO no se ha evidenciado en todas las poblaciones y algunos autores no observaron diferencias en FeNO entre sujetos atópicos y no atópicos<sup>15</sup> ni entre pacientes con RA y RNA puras.<sup>16</sup>

A pesar de la asociación epidemiológica entre RNA y asma, la relación entre RNA e inflamación de la vía aérea inferior no está suficientemente aclarada en individuos sin asma.

La investigación que presentamos tuvo como objetivo principal estudiar las diferencias de la FeNO en pacientes con rinitis sin asma clínica según la presencia o no de sensibilización alérgica y en relación con la función pulmonar por espirometría y la gravedad de la rinitis. Además, investigamos la correlación de FeNO con biomarcadores de atopia como eosinófilos en sangre e inmunoglobulina E (IgE) sérica total.

## Método

Estudio transversal, observacional analítico, en el que se incluyeron de forma sucesiva niños y adolescentes de uno u otro sexo, entre seis y 18 años, con diagnóstico de rinitis basado en la presencia de dos o más síntomas nasales característicos (rinorrea, obstrucción nasal, prurito y estornudos).<sup>1</sup> Los pacientes fueron categorizados con RA y RNA, de acuerdo con la presencia o no de sensibilidad a aeroalérgenos determinada por pruebas cutáneas por punción.<sup>17</sup> Se excluyeron los pacientes con las siguientes condiciones:

- Antecedente de asma o síntomas equivalentes (tos, disnea o sibilancias) por historia clínica.
- Infección aguda o crónica de vías aéreas superiores e inferiores.
- Alteraciones nasales anatómicas, hipertrofia adenoidea y poliposis.
- Uso previo de inmunoterapia alérgeno-específica (subcutánea o sublingual).
- Medicación con antihistamínicos, esteroides intranasales o sistémicos, antagonistas de leuco-

trienos y alfa-adrenérgicos (endonasales o sistémicos) en las últimas cuatro semanas.

- Fumadores activos o expuestos al humo de cigarrillo en el medio ambiente familiar.

Se registró edad, sexo, talla, peso y duración de la rinitis. Se realizaron pruebas cutáneas con alérgenos de lectura inmediata por prueba de punción cutánea, espirometría por curva flujo-volumen, determinación de IgE sérica total y hemograma completo con medición de valores absolutos y relativos de eosinófilos en sangre. Se efectuó cuantificación de la FeNO y se clasificó la rinitis de acuerdo con los criterios de ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma).

La duración de la rinitis se estableció mediante la diferencia entre edad de inicio de los síntomas y la edad del paciente al momento del diagnóstico. El porcentaje de vida afectada se obtiene con la siguiente ecuación:

$$[\text{Edad de diagnóstico} - \text{edad de inicio} / \text{edad de diagnóstico}] \times 100$$

La clasificación clínica de la rinitis por grados se estableció de acuerdo con los criterios de ARIA.<sup>1</sup> Según la frecuencia, los pacientes que presentaron síntomas menos de cuatro días a la semana por menos de cuatro semanas consecutivas fueron clasificados con rinitis intermitente; la existencia de síntomas por más de cuatro días a la semana por más de cuatro semanas consecutivas fue considerada como rinitis persistente. La gravedad de la rinitis se determinó según el compromiso de la calidad de vida (limitaciones en la escolaridad, actividades diarias, sueño y existencia de síntomas molestos), en leve (ningún ítem afectado) y moderada-grave (uno o más aspectos de calidad de vida comprometidos). Por consiguiente, se clasificaron cuatro grupos clínicos de rinitis:

- Intermitente leve.
- Intermitente moderada-grave.
- Persistente leve.
- Persistente moderada-grave.

## Pruebas cutáneas con alérgenos

Se utilizó un panel estandarizado con los siguientes alérgenos del laboratorio Alergo-Pharma® (Buenos Aires, Argentina): ácaros (*Dermatophagoides*

*pteryssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*), hongos ambientales (*Alternaria sp.*, *Aspergillus sp.*, *Cladosporium sp.*, *Mucor sp.*, *Rhizopus sp.*, *Penicillium sp.*), epitelio de perro, epitelio de gato y pólenes de árboles, gramíneas, compuestas y tala, solución salina fenolada (control negativo) y 1 mg/mL de histamina (control positivo). Las pruebas se efectuaron en la cara anterior del antebrazo, con una lanceta tipo Pricker (Diater Laboratorios®, Buenos Aires, Argentina), lectura a los 15 minutos con una regla milimetrada. Se consideró positiva la presencia de una pápula de 3 mm o más como promedio de la lectura de los diámetros ortogonales, respecto al control negativo.<sup>17</sup> La positividad a uno o más alérgenos se correspondió con el fenotipo de RA; la negatividad de las pruebas cutáneas definió el fenotipo no alérgico de rinitis.

#### Curva flujo-volumen

Se realizó con un espirómetro Vitalograf®, modelo 2120 UK, de acuerdo con las normas internacionales de American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS).<sup>18</sup> Se determinó capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la CVF (FEV<sub>1</sub>), índice FEV<sub>1</sub>/CVF y flujo espiratorio forzado entre 25 y 75 % de la CVF (FEF 25-75 %), con valores directamente calculados por el programa incluido en el aparato que se utilizó, según la tabla de valores normales de Knudson.<sup>19</sup> Se consideraron valores anormales inferiores a 80 % para los tres primeros parámetros y a 65 % para FEF 25-75 % en relación con los valores predictivos normales.<sup>18</sup> Se valoró la respuesta broncodilatadora después de 15 minutos de la administración inhalatoria de 200 µg de salbutamol (Ventolín®, Glaxo-SmithKline) mediante una cámara espaciadora Aerocámara® de 500 mL con válvula unidireccional. Se calificó positiva una mejoría en el FEV<sub>1</sub> ≥ a 12 % respecto al valor basal prebroncodilatador.<sup>18</sup> Se eligió la mejor de tres determinaciones basales y tres posbroncodilatador que cumplieran con los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad según ATS/ERS.<sup>19</sup>

#### IgE sérica total y eosinófilos en sangre periférica

Se utilizó la técnica de radioinmunoanálisis de doble anticuerpo (Pharmacia, Uppsala®, Suecia) para determinar la IgE sérica total. Los resultados se expresaron en unidades internacionales por mililitro

(UI/mL). Se determinaron los valores numéricos absolutos de eosinófilos por milímetro cúbico (mm<sup>3</sup>) de sangre venosa periférica a partir del porcentaje relativo del total de leucocitos del hemograma, con tinción de May Grünwald-Giemsa. Se descartó previamente posibles parasitosis intestinales y otros potenciales síndromes hipereosinofílicos por historia clínica. En todos los casos se incluyeron pacientes sin antecedentes de infección bacteriana o viral aguda actual o dentro del último mes.

#### Medición de la fracción exhalada de óxido nítrico

La medición de FeNO se realizó usando un equipo portable NIOX Mino® (Aerocrine Co. Ltd., Suecia), con base en las guías internacionales.<sup>6</sup> Se indicó evitar alimentos ricos en nitrógeno 12 horas antes del estudio, bebidas de cola, esfuerzos físicos y contacto con humo del tabaco.<sup>6,20</sup>

Los pacientes fueron instruidos verbalmente y por video para inspirar profundamente con boquilla adosada a su boca hasta la capacidad pulmonar total, en posición sentada o supina. Luego se realizó una espiración a flujo constante de 50 mL/segundo por un mínimo de seis segundos con lectura en el monitor del aparato del FeNO en partes por billón (ppb). La determinación fue descartada si no se logró un flujo estable por el término mínimo de seis segundos. Se repitió la maniobra hasta dos veces para evitar subvaloraciones en las determinaciones. Se consideraron normales valores < 20 ppb; intermedios entre 20 and 35 ppb y patológicos > 35 ppb.<sup>6,20</sup> Las pruebas cutáneas con alérgenos, la determinación de la FeNO, la espirometría por curva flujo volumen y el hemograma fueron realizadas por distintos operadores sin conocimiento de las otras variables estudiadas. Para evitar variaciones circadianas, todos los estudios complementarios fueron realizados entre las 9 y 12 horas. El orden de los estudios respetó el flujograma de la figura 1.

#### Análisis estadístico

Las variables discretas se describieron en porcentajes, con intervalo de confianza de 95 % (IC 95 %), y las continuas en promedios con sus respectivas desviaciones estándar o mediana y rango. Se utilizó la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas y chi cuadrada para comparar variables cualitativas. Se realizó análisis de correlación de Spearman; una  $p \leq 0.05$  se consideró

estadísticamente significativa. Se utilizó el programa estadístico InfoStat.<sup>21</sup>

#### Aspectos éticos

El trabajo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud (CIEIS) de la Clínica Universitaria Reina Fabiola, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Argentina; se realizó cumpliendo con la normativa de la Declaración de Helsinki y Buenas Prácticas Clínicas y de acuerdo con la Ley de la Provincia de Córdoba sobre Investigación en Seres Humanos 9694/09. Se solicitó el consentimiento informado para la realización de todas las intervenciones y para el uso de los datos; se garantizó su confidencialidad según la Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25326/00. Los autores declararon no tener conflictos de intereses.

#### Resultados

Se incluyeron 40 pacientes, 28 con RA y 12 con RNA (cuadro 1). Los pacientes con RA tuvieron niveles de FeNO más elevados (mediana 36.5 ppb, rango 5-114) que los RNA (mediana 7 ppb, rango 5-24) ( $p = 0.0011$ ) (figura 2). Considerando valores de FeNO de 20 ppb como punto de corte, los pacientes con FeNO en valores intermedios y patológicos tuvieron mayor probabilidad de presentar función pulmonar anormal (RM = 7.14 [IC 95 % = 1.04-49.04]) ( $p = 0.049$ ). No hubo diferencias de FeNO en relación con la frecuencia de los síntomas ( $p = 0.576$ ) ni la gravedad de la rinitis ( $p = 0.168$ ). En pacientes con RA se comprobó correlación positiva entre los valores de FeNO y los de eosinófilos en sangre periférica ( $r = 0.41$ ,  $p = 0.033$ , figura 3). No hubo correlación entre FeNO con IgE sérica total ( $r = 0.24$ ,  $p = 0.21$ ) en RA ni entre FeNO *versus* eosinófilos sangre ( $r = 0.02$ ,  $p = 0.96$ ) y FeNO *versus* IgE en el grupo con RNA ( $r = 0.32$ ,  $p = 0.34$ ).

#### Discusión

En los últimos años se estudiaron las conexiones fisiológicas y patológicas entre la vía aérea superior e inferior, reconocidas como una “vía aérea única”.<sup>1,3,22</sup> Por ello, la nariz y el pulmón se consideran órganos estrechamente relacionados que se comportan como una unidad anátomo-funcional.<sup>1,22</sup> En los pacientes con rinitis producida por alérgenos se han comprobado signos de inflamación eosinofílica en la vía



Figura 1. Flujograma de estudio de los pacientes con rinitis. ARIA = Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, IgE = inmunoglobulina E, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico.

aérea inferior por esputo inducido,<sup>7,8</sup> biopsia bronquial<sup>23</sup> y FeNO.<sup>9,10,11,12,13</sup> Este último es un método indirecto simple, seguro y reproducible para detectar inflamación eosinofílica bronquial, lo que le otorga mayor utilidad clínica.<sup>6</sup> Este fenómeno inflamatorio, propio de pacientes con asma alérgica, parece también existir en quienes padecen RA, lo que indica la existencia de inflamación subclínica que podría tener implicancias pronósticas.<sup>24</sup>

Nuestro estudio demostró que los niños y adolescentes con RA, sin asma, exhiben niveles de FeNO más elevados que aquellos con RNA. Nuestros resultados coinciden con los de la mayoría de las investigaciones, que indican la ocurrencia de valores elevados de óxido nítrico exhalado en pacientes con RA comparados con RNA<sup>9,11</sup> o individuos sanos,<sup>10,12,13</sup> aunque las conclusiones derivadas de la bibliografía no son totalmente concordantes. En

Cuadro 1. Características antropométricas y demográficas de los niños y adolescentes con rinitis alérgica y no alérgica					
Variable	Rinitis alérgica (n = 28)		Rinitis no alérgica (n = 12)		p
	n	%	n	%	
Sexo masculino	12	42.8	6	50	0.673
	Mediana ± DE	Rango	Mediana ± DE	Rango	
Edad (años)	11.66 ± 2.91	6.16-17.5	12.01 ± 3.85	6.08-18.25	0.882
Peso (kg)	44.33 ± 16.65	18.20-83	41.02 ± 12.73	21-56	0.647
Talla (m)	1.48 ± 0.15	1.13-1.68	1.45 ± 0.19	1.17-1.71	0.679
Duración de la rinitis (años)	5.14 ± 3.63	1.08-16.5	4.72 ± 3.	88 1.25-15.5	0.574
IgE sérica (UI/mL)	408 ± 412	21-1602	54 ± 78.30	8.48-288	0.0001
Eosinófilos en sangre (células/mm <sup>3</sup> )	569 ± 447.17	0-2200	228.58 ± 223.63	58-864	0.0046

una investigación que incluyó niños con RA, RNA y controles sin rinitis,<sup>9</sup> los primeros tuvieron los niveles más elevados de FeNO respecto a los otros grupos (15.9 ppb *versus* 6.8 *versus* 6.6 ppb). Estos valores de óxido nítrico exhalado, según los lineamientos actuales de la ATS<sup>6</sup> no son considerados patológicos. Rolla *et al.*,<sup>16</sup> en una población de niños y adultos, no demostraron diferencias significativas en FeNO entre pacientes con RA y RNA no asociadas con otros síntomas respiratorios.

En discordancia con estos últimos estudios, la mayoría de los autores coincide en sostener el papel de la atopía como determinante del aumento del óxido nítrico bronquial. Makris *et al.*<sup>10</sup> comprobaron un incremento significativo de FeNO en pacientes con RA polínica durante la estación, comparado con controles sanos y con pacientes atópicos asintomáticos. Esto indica la existencia de inflamación en la vía aérea bronquial que se incrementa con la exposición polínica estacional en rinitis sin asma. Un aumento de FeNO también se observó en niños con RA con y sin hiperreactividad bronquial (HRB).<sup>13</sup> El grupo de RA con HRB tuvo valores ligeramente superiores de FeNO que los pacientes sin HRB. En adultos con RA se demostró la coexistencia de FeNO elevado e HRB a la metacolina.<sup>12</sup> Se determinó que el

mejor umbral de FeNO para diferenciar la presencia de HRB en pacientes con RA persistente es de 27 ppb. Lo anterior evidencia una relación directa entre la inflamación y la magnitud de la HRB en RA y se especula que la existencia conjunta de ambas puede ser factor de riesgo para el futuro desarrollo de asma.<sup>12</sup>

Si bien en nuestro estudio no investigamos hiperreactividad bronquial, observamos que la FeNO anormal, en valores intermedios y patológicos se asoció con mayor riesgo de función pulmonar alterada, evento más frecuente en nuestros pacientes con RA. Esto podría indicar que la inflamación eosinofílica bronquial subclínica tiene impacto directo sobre la función pulmonar por espirometría. Como la alteración espirométrica también existió en pacientes con RNA, podemos especular que la inflamación de otras características, no eosinofílica, podría contribuir a la afectación funcional en este fenotipo de rinitis, no demostrable por determinación de FeNO.

Por otro lado, mientras que el defecto observado en FeNO es casi exclusivo del fenotipo alérgico de rinitis, la HRB y la alteración espirométrica en rinitis son independientes del estado atópico,<sup>14,24,25</sup> lo que sugiere un nexo entre el tracto respiratorio superior e inferior más allá de la presencia de alergia.<sup>3</sup> Las alteraciones subclínicas de la vía aérea in-

ferior podrían ser proporcionales al grado clínico de rinitis. En un estudio previo en pacientes con rinitis sin asma se comprobaron alteraciones funcionales respiratorias, detectadas en la curva flujo-volumen, más frecuente en aquellos con mayor gravedad clínica de la rinitis.<sup>25</sup> Del mismo modo, otros estudios demostraron HRB como defecto más prevalente en diferentes poblaciones de pacientes con rinitis persistente moderada y grave.<sup>26</sup> Con estas observaciones, se podría inferir que la determinación de la FeNO refleja la magnitud de la inflamación de la vía aérea intratorácica en forma proporcional a la gravedad clínica de la rinitis. En una publicación reciente<sup>27</sup> se determinaron mayores niveles de FeNO en RA persistente *versus* intermitente, pero no hubo diferencias en relación con la gravedad (leve *versus* moderada-grave) ni en las formas completas de la clasificación de ARIA.

Por otro lado, la FeNO no se correlacionó con la magnitud de los síntomas o la afectación de la calidad de vida en niños con RA con y sin asma.<sup>28</sup> En nuestra investigación, la frecuencia ni la gravedad de la rinitis de nuestros pacientes, evaluados por separado considerando los criterios de ARIA, se asociaron con las cifras de FeNO. Pareciera que el grado de inflamación endobronquial no se expresa en función de la gravedad de la rinitis. Esto puede ocurrir como consecuencia del escaso número de pacientes incluidos en nuestro estudio, que no permitió un análisis más amplio según los cuatro grados completos establecidos en ARIA. En este estudio, además, evaluamos la relación de FeNO con variables fenotípicas relacionadas con la alergia como la IgE y el recuento absoluto de eosinófilos en sangre periférica. Si bien el grupo con RA experimentó valores de IgE y eosinófilos significativamente más elevados que en RNA, solo se observó una correlación significativa entre FeNO y el número de eosinófilos hemáticos (no obtenida en nuestros pacientes con RNA) en coincidencia con un estudio anterior.<sup>29</sup> Ello se podría explicar con el modelo sistémico de enfermedad alérgica basado en el concepto patogénico de diseminación hemática de un evento inflamatorio eosinofílico con impacto en toda la extensión de la vía aérea, desde la nariz al bronquio.<sup>3</sup> Así, por su correlación con la FeNO, la eosinofilia hemática podría ser un indicador indirecto, cuya determinación para inflamación bronquial mediada por eosinófilos es más simple y barata.

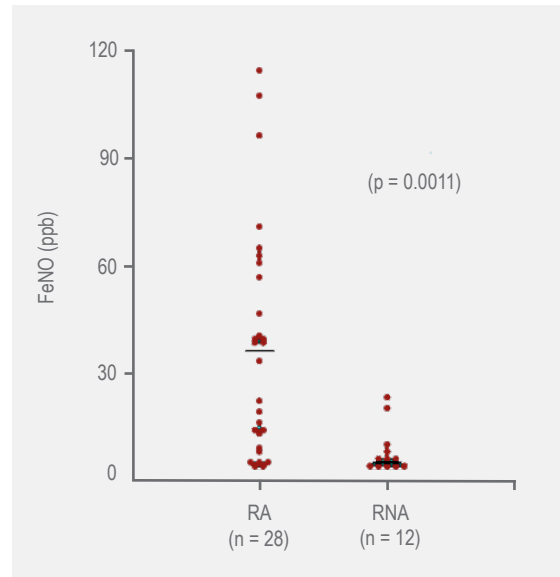


Figura 2. Distribución de los valores de la fracción exhalada de óxido nítrico entre pacientes con rinitis alérgica (RA) y no alérgica (RNA). RA = rinitis alérgica, RNA = rinitis no alérgica, ppb = partes por billón.

Las anomalías pulmonares sin expresión clínica en individuos con rinitis podrían significar un mayor riesgo evolutivo de asma. Se ha reportado una asociación entre una FeNO > 34 ppb con respuesta positiva al broncodilatador, compatible con asma subclínica.<sup>30</sup> Una evidencia reciente parece reforzar esa observación. Altos valores de FeNO en RA en niños podría ser un biomarcador predictivo del desarrollo de asma. Di Cara *et al.*<sup>31</sup> demostraron que 21 de 109 niños con RA desarrollaron asma luego de cinco años de seguimiento. Todos exhibieron al inicio del estudio una FeNO > 35 ppb, siendo el riesgo proporcional al valor inicial de FeNO. Esta es la primera evidencia de la capacidad que tiene la determinación de FeNO de proveer información del compromiso bronquial subclínico como predictor de asma en niños con RA y realza su potencial utilidad en la práctica clínica en conjunto con la evaluación de la atopía en pacientes con rinitis.

Nuestro estudio tiene la fortaleza de demostrar, en forma clara, diferencias significativas en los valores de FeNO según el fenotipo alérgico o no alérgico de rinitis. Valorando que el esfuerzo espirométrico puede reducir los valores de FeNO, tomamos la

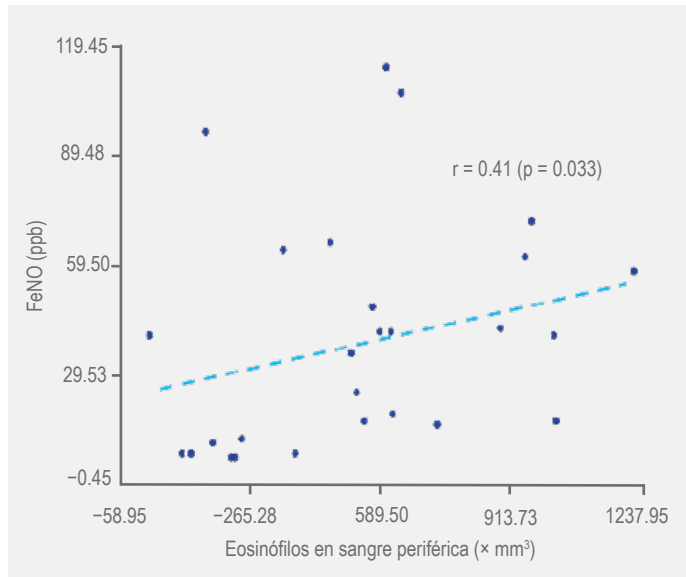


Figura 3. Correlación entre fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y recuento de eosinófilos en sangre periférica en pacientes con rinitis alérgica. Ppb = partes por billón,  $\times \text{mm}^3$  = células por milímetro cúbico.

precaución de realizar la espirometría después de la determinación de FeNO y tuvimos en consideración todas las variables que pueden afectar la medición. No obstante, deben valorarse algunas limitaciones. El tamaño muestral de cada grupo con RA y RNA fue limitado. Por lo tanto, el escaso número de pacientes percibidos de tener función pulmonar anormal ( $n = 5/40$ ) hizo que la razón de momios fuera determinada incluyendo valores intermedios de FeNO. Por la misma razón, el análisis de la relación de FeNO y la gravedad de la rinitis se realizó considerando por separado frecuencia de síntomas y gravedad y no la clasificación completa en cuatro grados según ARIA. Por ello, un mayor número de pacientes permitirá un análisis más preciso en su asociación con función pulmonar alterada y los grados clínicos de rinitis.

### Conclusiones

Los niños y adolescentes con RA de nuestro estudio tuvieron FeNO significativamente más elevado que los pacientes con RNA. El hallazgo se correlacionó

significativamente con el recuento de eosinófilos hemáticos. La FeNO elevada estuvo asociada con función pulmonar alterada.

### Utilidad potencial de los resultados

Este estudio permitió profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la vía aérea alta y baja como una unidad indivisible en RA y RNA y establecer el papel de la rinitis y de la condición de alergia como factores asociados con la inflamación en la vía aérea inferior. Por las potenciales implicaciones evolutivas y terapéuticas, una evaluación más rigurosa de estos pacientes permitirá la detección temprana de inflamación subclínica bronquial en individuos con rinitis.

### Declaración de potenciales intereses

Los autores declaran que este trabajo científico se realizó con financiamiento de la Secretaría de Investigación de la Universidad Católica de Córdoba. La medición de FeNO se realizó por un acuerdo de vinculación tecnológica con el Laboratorio AstraZeneca Argentina.

### Referencias

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x

2. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. Non-allergic rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72(11):1657-1665. DOI:10.1111/all.13200
3. Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, Sosa-Aguirre AG, Alegre G. Mecanismos de la conexión nariz-pulmón. *Methodo*. 2017;2(1):3-15. DOI: 10.22529/me.2017.2(1)02
4. Bertelsen RJ, Carlsen KC, Carlsen KH. Rhinitis in children: co-morbidities and phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(4 Pt 1):612-622. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01066.x
5. Chawes BLK, Bønnelykke K, Kreiner-Møller E, Bisgaard H. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):567-573. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.026
6. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Resp Crit Care Med*. 2011;184(5):602-615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST
7. Foresi A, Leone C, Pelucchi A, Mastropasqua B, Chetta A, D'Ippolito R, et al. Eosinophils, mast cells and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(1):58-64. DOI: 10.1016/s0091-6749(97)70195-7
8. Panzner P, Malkusová I, Vachová M, Liška M, Brodská P, Růžičková O, et al. Bronchial inflammation in seasonal allergic rhinitis with or without asthma in relation to natural exposure to pollen allergens. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(1):3-9. DOI: 10.1016/j.aller.2013.06.009
9. Chawes BL. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis. *Dan Med Bull*. 2011;58(5):B4278. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/ba6a/be7aad4fafbe8a44d1ab3af9949f7259b1ef.pdf>
10. Makris MP, Gratziou C, Aggelides XS, Koulouris SP, Koti I, Kalogeromitros DC, et al. Exhaled nitric oxide, bronchial hyper-responsiveness and spirometric parameters in patients with allergic rhinitis during pollen season. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2011;10:251-260.
11. Kalpaklioglu AF, Kalkan IK. Comparison of orally exhaled nitric oxide in allergic versus non-allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(2):e50-e54. DOI: 10.2500/ajra.2012.26.3717
12. Ciprandi G, Ricciardolo FL, Schiavetti I, Cirillo I. Allergic rhinitis phenotypes based on bronchial hyperreactivity to methacholine. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;18(6):e214-e218. DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4124
13. Kim YH, Park HB, Kim MJ, Kim HS, Lee HS, Han YK, et al. Fractional exhaled nitric oxide and impulse oscillometry in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6:27-32. DOI: 10.4168/aaair.2014.6.1.27
14. Wang Q, Ji J, Xie Y, Guan W, Zhang Y, Wang Z, et al. Lower airway inflammation and hyperresponsiveness in non-asthmatic patients with non-allergic rhinitis. *J Thorac Dis*. 2015;7(10):1756-1764. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.26
15. Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bocage AS, Bedu M, Caillaud D. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(11):1506-1511. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01800.x
16. Rolla G, Guida G, Heffler E, Badiu I, Bommarito L, De Stefani A, et al. Diagnostic classification of persistent rhinitis and its relationship to exhaled nitric oxide and asthma. *Chest*. 2007;131(5):1345-1352. DOI: 10.1378/chest.06-2618
17. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when. An updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):195-209. DOI: 10.1111/pai.12066
18. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805



19. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis.* 1976;113(5):587-600. DOI: 10.1164/arrd.1976.113.5.587
20. Kim HB, Eckel SP, Kim JH, Gilliland FD. Exhaled NO: determinants and clinical application in children with allergic airway disease. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(1):12-21. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.1.12
21. Di Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, González L, Tablada M, Robledo CW. *InfoStat. Argentina: Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba;* 2013.
22. Cruz AA. The “united airways” require a holistic approach to management. *Allergy.* 2005;60(7):871-874. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00858.x
23. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NG, Kosmas E, Fragakis S, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(5):663-669. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00804.x
24. Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, Ponzio MF, Cruz ÁA. Subclinical lower airways correlates of chronic allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(8):988-997. DOI: 10.1111/cea.12938
25. Saranz RJ, Lozano A, Valero A, Lozano NA, Bovina-Martijena MD, Agresta F, et al. Impact of rhinitis on lung function in children and adolescents without asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44(6):556-662. DOI: 10.1016/j.aller.2016.04.006
26. Kim SW, Han DH, Lee SJ, Lee CH, Rhee CS. Bronchial hyper-responsiveness in pediatric rhinitis patients: the difference between allergic and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(3):e63-e68. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3877
27. Lee KJ, Cho SH, Lee SH, Tae K, Yoon HJ, Kim SH, et al. Nasal and exhaled nitric oxide in allergic rhinitis. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2012;5(4):228-233. DOI: 10.3342/ceo.2012.5.4.228
28. De Bot CM, Moed H, Bindels PJ, Van Wijk RG, Berger MY, De Groot H, et al. Exhaled nitric oxide measures allergy not symptoms in children with allergic rhinitis in primary care: a prospective cross-sectional and longitudinal cohort study. *Prim Care Respir J.* 2013;22(1):44-50. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00009
29. Choi BS, Kim KW, Lee YJ, Baek J, Park HB, Kim YH, et al. Exhaled nitric oxide is associated with allergic inflammation in children. *J Korean Med Sci.* 2011;26(10):1265-1269. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.10.1265
30. Ciprandi G, Tosca MA, Capasso M. High exhaled nitric oxide levels may predict bronchial reversibility in allergic children with asthma or rhinitis. *J Asthma.* 2013;50(1):33-38. DOI: 10.3109/02770903.2012.740119
31. Di Cara G, Marcucci F, Palomba A, Milioni M, Pecoraro L, Ciprandi G, et al. Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis: A potential biomarker of asthma development. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;26(1):85-87. DOI: 10.1111/pai.12326

## Omalizumab as an adjuvant therapy for treating severe atopic dermatitis in children. A serie of cases

### Omalizumab como adjuvante en el tratamiento de dermatitis severa atópica en niños. Una serie de casos

María García,<sup>1</sup> Alejandro Durán-Crane,<sup>2</sup> Edgardo Chapman,<sup>3</sup> Elizabeth García<sup>3</sup>

#### Abstract

**Background:** Atopic dermatitis (AD) is a chronic skin disease that affects 5-20% of children. This disease compromises the quality of life. Omalizumab offers a promising role in the treatment of severe atopic dermatitis.

**Objective:** To share our experience with the use of omalizumab for treating severe AD in children.

**Methods:** A retrospective review of the cases of pediatric patients with severe atopic dermatitis who were treated with omalizumab as an adjuvant therapy in an outside allergy service. Patients under 18 who had been treated for at least 6 months were included.

**Results:** 19 patients were included. At the beginning of the study, all patients reported a compromise of life quality of 8/10 or more on a analogue scale. A majority of patients had previously received either systemic steroids or other immunosuppressive therapies without obtaining symptom control. At maximum treatment time, the obtained SCORAD scores revealed that the disease in 85.7% of the patients was mild/moderate while, in 14% of the patients, the disease was severe. The Children's Dermatological Life Quality Index (CDLQI) was consistent with the SCORAD scores. From the beginning of treatment to the last visit to the doctor's office, no patient required systemic steroid therapy.

**Conclusions:** Omalizumab appears promising for treating severe atopic dermatitis in pediatric patients. That results shows that omalizubam improves the quality of life, also decreases the severity of the disease and the need for systemic steroid and immunosuppressive therapy, which decreases the side effects that are caused by these medications.

**Keywords:** Pediatric atopic dermatitis; Omalizumab; Corticosteroids; Adjuvant therapy; Clarithromycin

**How to cite this article:** García M, Durán-Crane A, Chapman E, García E. Omalizumab as an adjuvant therapy for treating severe atopic dermatitis in children. A series of cases. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):282-291

#### ORCID

María García, 0000-0001-5635-8675; Alejandro Durán-Crane, 0000-0001-8442-529X;  
Edgardo Chapman, 0000-0002-5554-860X; Elizabeth García, 0000-0002-7456-4007

<sup>1</sup>Fundación Universidad Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia

Correspondence: Elizabeth García. [eligarcia.gomez@gmail.com](mailto:eligarcia.gomez@gmail.com)

Received: 2018-06-16

Accepted: 2019-04-10

DOI: 10.29262/ram.v66i3.401



## Resumen

**Antecedentes:** La dermatitis atópica (EA) es una enfermedad crónica de la piel que afecta de 5 a 20% de los niños. Esta enfermedad compromete la calidad de vida. El omalizumab ofrece un papel prometedor en el tratamiento de la dermatitis atópica severa.

**Objetivo:** Dar a conocer nuestra experiencia con el uso de omalizumab para la dermatitis atópica severa en niños.

**Métodos:** Revisión retrospectiva de los casos de pacientes pediátricos con dermatitis atópica severa tratados con omalizumab como terapia adyuvante en un servicio de consulta externa de alergia. Se incluyeron los pacientes menores de 18 años tratados durante al menos seis meses.

**Resultados:** Se incluyeron 19 pacientes. Al inicio del estudio, todos informaron un compromiso de calidad de vida de 8/10 o más en una escala análoga. La mayoría había recibido previamente esteroides sistémicos u tratamiento de inmunosupresión, sin obtener el control de los síntomas. En el tiempo de tratamiento máximo, las puntuaciones SCORAD obtenidas revelaron 85.7% de los pacientes con enfermedad leve-moderada y 14% con enfermedad grave. El Índice de Calidad de Vida Dermatológica Infantil fue consistente con las puntuaciones SCORAD. Desde el comienzo del tratamiento hasta la última visita al consultorio, ningún paciente requirió tratamiento con esteroides sistémicos.

**Conclusiones:** Omalizumab parece prometedor para el tratamiento de la dermatitis atópica severa en pacientes pediátricos. Los resultados muestran que omalizumab mejora la calidad de vida, reduce la gravedad de la enfermedad y la necesidad de esteroides sistémicos y terapia inmunosupresora, lo que disminuye los efectos secundarios de estos medicamentos.

**Palabras clave:** Dermatitis atópica pediátrica; Omalizumab; Corticosteroides; Terapia adyuvante; Claritromicina

## Abbreviations and acronyms

AD, atopic dermatitis

CDLQ, Children's Dermatology Life Quality Index

Cε3, epsilon heavy chain

ISAAC, International Study of Asthma and Allergies in Childhood

SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis

## Background

Atopic dermatitis (AD) is a chronic skin condition that is caused by genetic, inflammatory and environmental factors.<sup>1,2</sup> It is a common disease and it is the leading cause of pediatric dermatology consultations, and it affects 5-20% of the pediatric population worldwide.<sup>3</sup> In Colombia, according to the ISAAC study (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), Barranquilla is amongst the Latin American cities with the highest prevalence of eczema in childhood; reaching up to 25-30% of prevalence in children between 6-14 years of age. The city of Bogotá stands out with a prevalence in childhood of 19% in the pediatric population and 13% in the general population.<sup>4,5</sup>

The natural history of the disease involves eczematous skin lesions that produce intense pruritus which affect sleep and general function, which impairs the patient's ability for social interaction and focus during school hours.<sup>6,7</sup> This causes a negative impact on their quality of life and it has been linked to psychiatric diseases like anxiety, depression, and attention deficit disorder.<sup>8</sup> Pediatric AD has also been associated with progression to other allergic diseases like food allergies, asthma, and allergic rhinitis.<sup>9</sup>

The treatment of AD depends on the severity of the disease. The mainstay of the treatment involves an adequate hydration of the skin.<sup>10,11</sup> Topical steroids are generally used as the first line medical

therapy, as are topical calcineurin inhibitors and allergen-specific immunotherapy. Second and third line therapies include systemic immunosuppressors like cyclosporine, azathioprine, methotrexate, mycophenolate, and systemic steroids. Antihistamine agents have a role in suppressing pruritus, and phototherapy has been proven to be effective in the treatment of AD.<sup>12,13</sup> Despite a wide range of therapeutic options, a percentage of patients with severe AD remain refractory to any of these treatments; a fact that has promoted the search for newer therapies like omalizumab or IFN- $\gamma$ .

Omalizumab is an IgG-type monoclonal antibody with affinity for an epitope in the IgE's epsilon heavy chain (C $\epsilon$ 3). When bound to IgE, it avoids the linkage of the immunoglobulin to the high-affinity Fc $\epsilon$ RI receptor, which is located in mastocytes and basophils. Omalizumab causes a reduction in the serum IgE, as well as down regulation of high-affinity Fc $\epsilon$ RI receptors, which impairs mastocyte and basophil degranulation and, thus, it prevents early and late phases of allergic type-1 hypersensitivity reactions.<sup>14</sup>

Due to its profile of effectiveness and safety in the treatment of other IgE-mediated diseases like asthma and allergic rhinitis,<sup>15</sup> omalizumab is a promising option for severe refractory cases of AD. Although evidence of its use in adult AD has proven its usefulness, evidence of omalizumab in pediatric AD is scarce. This study aims to describe the use of omalizumab as a concomitant therapy in pediatric populations with severe AD, and to serve as a starting point for further research of this monoclonal antibody as therapy for this disease.

## Method

We retrospectively analyzed the records of patients with refractory AD from the pediatric outpatient allergy service of the "Fundación Santa Fe de Bogotá" who were treated with omalizumab from 2010 to 2015. The inclusion criteria were: patients who met the Hanifin and Rafka diagnostic criteria, as indicated in the Latin American Guideline for Atopic Dermatitis;<sup>16</sup> the patients must have been 18 or younger at the beginning of the treatment; diagnosis of severe and recalcitrant AD, defined as persistent AD refractory to treatment with multiple drug combinations such as oral corticosteroids, azathioprine, methotrexate, cyclosporine, or

phototherapy; and treatment with omalizumab for at least 6 months. Those patients who had been treated with omalizumab for less than 6 months were excluded. A chart review of all patients who met the inclusion criteria was done. The data was retrieved by using a data collection tool that included the following variables that were documented during regular office visits: age, sex, duration of the treatment with omalizumab, previous therapies before their treatment with omalizumab, concomitant therapies, side effects, and scales used to assess the level of compromise of their quality of life and the severity of the disease, among others. Analogue scales were used to assess the level of compromise of their quality of life before initiating treatment (from 0 to 10, 0 being "no symptoms" and 10 being "disabling disease"). The improvement time after initiating treatment with omalizumab was measured by patient self-reported improvement of symptoms during office visits. At maximum treatment time, an allergy specialist utilized SCORAD and CDLQI on most patients in order to assess the severity of the disease and the level of compromise of their quality of life, respectively. The descriptive statistics were made with STATA 12 software. A Spearman correlation test was carried out in order to calculate the correlation coefficient between baseline serum IgE levels and SCORAD and CDLQI scores at maximum treatment time.

## SCORAD and Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)

The SCORAD tool has been validated to assess the severity of the disease in AD and its results are classified as mild (0-24 points), moderate (score from 25-49 points), or severe (50-103 points). The CDLQI is also a validated tool that is used to assess the quality of life in pediatric patients with AD, and scores range from 0 (no effect on the patient's quality of life) to 30 (great effect on the patient's quality of life).<sup>17</sup> A validated Spanish version of the CDLQI was used.<sup>18</sup>

## Ethical disclosures

All procedures followed were in accordance with the regulations of the responsible Clinical Research Ethics Committee and in accordance with those of the World Medical Association and the Helsinki Declaration.

## Results

19 pediatric patients with severe AD were included; ten females and nine males, with a mean age of  $14.7 \pm 3.3$  years and a median age of 15 years. The baseline characteristics and treatment outcomes are summarized in table 1. Sixteen patients had a history of allergic rhinitis, 9 patients had a history of asthma, and 7 patients had a history of food allergies. Twelve patients had a family history of allergic diseases. An 82.4% of patients had baseline serum IgE levels over 2000 IU/mL (range: 251 IU/mL-46000 IU/mL). Eighteen patients had previous allergy tests that tested positive to one or multiple allergens, either by skin prick tests or by positive serum-specific IgE (ImmunoCAP). Fifty eight percent of these were only sensitive to aeroallergens, with dust mites and grass being the most common. Forty-two percent of patients were sensitive to both aeroallergens and food allergens; eggs were the most common of the latter.

As a tertiary referral center, all patients were referred by dermatologists due to refractory AD. The patients arrived with the diagnosis and with a long standing pharmacological history for the control of the disease. As such, all patients had received treatment with a moisturizing agent, a daily topical steroid and calcineurin inhibitor (topical tacrolimus). Seventeen patients had received a prolonged course of systemic steroids at some point, ranging from 0.5 months to 38 months of use. Twelve patients had received some kind of immunosuppressive medication like azathioprine, methotrexate, or cyclosporine before starting omalizumab. Four patients were treated with dietary restrictions, thirteen received treatment with an anti-histamine drug, and one received phototherapy. None of the patients achieved complete control of AD symptoms.

At the time of the first office visit, eight patients were not enrolled in school or had been absent for extended periods of time. Six patients reported depression due to their skin lesions and were referred to a psychiatry consultation service. In the first office visit, all patients and their families had been interviewed about the impact of the disease on their quality of life by using a subjective scale from 0 to 10 (see Method). All patients reported a compromise of life quality of 8 or more points, with 25% rating the impact on their lives as 10/10.

The omalizumab dosing varied according to the patient's weight and it ranged from 150 mg to 600 mg subcutaneously every 2 to 4 weeks. The dose was calculated according to the dosing recommendation for omalizumab in the treatment of severe asthma, based upon total IgE levels and the patient's weight. Fifty percent of the patients reported improvement within five months or less from the beginning of treatment with omalizumab, and all patients perceived an improvement in symptoms within 9 months or less. The mean duration of the treatment was 20.1 months (95 % CI = 14.1-26.1). The mean time to notice subjective improvement of symptoms (as stated by patients) was 3,6 months. A total of 8 patients had disease flares while on omalizumab. Two out of 4 patients who discontinued treatment with omalizumab suffered regressions in symptoms and skin lesions.

All patients received treatment with clarithromycin as an anti-inflammatory agent in their first office visit in order to control symptoms and taper the use of systemic steroids while awaiting response to omalizumab. The macrolide treatment was extended for long periods of time ranging from 1-12 months (mean: 3 months). The use of clarithromycin lowered the use of systemic corticosteroids, but it was insufficient for improving the severity of the disease.

Regarding the severity of the disease after the treatment, SCORAD and CDLQI scores were obtained at maximum treatment time in 14 patients. The mean SCORAD score was 28.1 (95 % CI = 15.1-41.2), ranging from 3 to 78.3. Half of these patients had mild disease, 35.7% had moderate disease, and the remaining 14.3% had severe disease. After treatment, the quality of life, as assessed by CDLQI, was found to be unaffected or slightly affected (CDLQI score < 7) in 35.7% of patients, moderate to largely affected (score 7-18) in 50% of patients, and severely affected (score > 18) in 14.3% of patients. The six remaining patients in whom SCORAD or CDLQI was not obtained, reported an improvement in the severity of the disease above 8/10 by using a numerical analogue scale from 0-10 (0 being "no improvement at all" and 10 being "the biggest improvement" since diagnosis). No correlation was found between the baseline serum IgE levels and the SCORAD index score ( $\rho = -0.4$ ,  $p = 0.1008$ ) or CDLQI score ( $\rho = -0.38$ ,  $p = 0.19$ ) at maximum treatment time.

In the last scheduled visit, all patients were on moisturizing agents, 15 patients were using topical

Table 1. Patient baseline characteristics and severity of the disease and quality of life at the end of the therapy									
Patient	Age (years)	Gender	Personal history of atopy	Previous therapies	Allergen sensitivity	Baseline IgE (UI/mL)	Treatment duration (months)	SCORAD*	CDLQI*
1	10	F	Asthma, allergic rhinitis	Mo, TCort, TAb, Clr, SCort, Ttac, Az, ImT	slgE: Aeroallergens, 2; food allergens, 2	6667	36	8.1	9
2	8	F	Asthma, allergic rhinitis	Mo, TCort, TAb, Clr, SCort, Az, ImT	SP: Aeroallergens, 5; Food allerg: 0	2796	13	—	—
3	9	M	Asthma, allergic rhinitis, food allergies	Mo, TCort, TAb, Clr, SCort, Ttac, Az, ImT, Diet	SP: Aeroallergens, 3; Food allerg: 0	N/A	33	6.9	7
4	13	M	Asthma, allergic rhinitis	Mo, TCort, TAb, Clr, SCort, Ttac, Mtx, ImT, Pht, Ket	SP: Aeroallergens, 1; food allergens, 0	2500	34	25.8	4
5	13	F	Allergic rhinitis	Mo, TCort, TAb, SCort, Clr Ttac, Az, Pht, ImT, Anti-H	SP: Aeroallergens, 1; food allergens, 0	24146	21	3	7
6	9	M	Allergic rhinitis, food allergies	Mo, TCort, TAb, Clr, SCort, Ttac, Pht, ImT, Anti-H, Diet	slgE: Aeroallergens, 5; food allergens, 4	11358	23	61.08	17
7	17	F	Allergic rhinitis	Mo, TCort, TAb, Clr, SCort, Ttac, ImT, Anti-H, Humid	SP: Aeroallergens, 4; food allergens, 1	2500	8	—	—
8	13	F	Allergic rhinitis, food allergies	Mo, TCort, Clr TAb, SCort, Ttac, ImT, Pht, Anti-H	slgE and SP: Aeroallergens, 2; food allergens, 3	9987	6	—	—
9	17	M	Asthma, food allergies	Mo, TCort, TAb, Clr, Cphx, SCort, Ttac, Az, ImT, Ket, Acyc	slgE: Aeroallergens, 2; food allergens, 3	499	53	22.2	2
10	9	F	None	Mo, TCort, TAb, Clr, SCort, Ttac, Az, ImT, Anti-H, Humid	slgE: Aeroallergens, 2; food allergens, 0	1344	8	45.8	22
11	11	F	Allergic rhinitis	Mo, TCort, TAb, Clr, SCort, Ttac, Az, ImT, Anti-H, Humid	slgE: Aeroallergens, 3; food allergens, 0	11260	22	44.85	3
12	16	M	Asthma, allergic rhinitis	Mo, TCort, TAb, Clr, Ttac, Az, ImT, Pht, Ket	slgE: Aeroallergens, 1; food allergens, 0	N/A	6	—	—
13	17	M	None	Mo, TCort, TAb, Clr, SCort, Ttac, Mtx, Cyc, ImT, Anti-H	slgE: Aeroallergens, 3; food allergens, 0	15667	29	—	—
14	15	M	Asthma, allergic rhinitis	Mo, TCort, TAb, Clr, SCort, Ttac, TMP, Cyc, Az, ImT, Anti-H, Phot, Diet	slgE and SP: Aeroallergens, 2; food allergens, 3	2500	17	26.2	17

*Continue on next page*

Continue from previous page

15	19	F	Allergic rhinitis, food allergies	Mo, TCort, TAb, Clr, Cphx, StSCort, Ttac, Az, ImT, Anti-H, Diet	slgE: Aeroallergens, 4; food allergens, 5	2500	7	23	7
16	18	F	Allergic rhinitis, food allergies	Mo, TCort, TAb, Clr, ImT, Anti-H	slgE: Aeroallergens, 3; food allergens, 0	2473	8	34.4	14
17	10	M	Asthma, allergic rhinitis	Mo, TCort, TAb, Clr, TMP, SCort, Anti-H	SP: Aeroallergens, 0; food allergens, 0	251.8	14	78.3	26
18	16	M	Asthma, allergic rhinitis	Mo, TCort, TAb, Clr, ImT, Anti-H	SP: Aeroallergens, 4; food allergens, 0	2947	20	—	—
19	14	F	Allergic rhinitis	Mo, TCort, SCort, Cphx, Anti-H, CI	SP: Aeroallergens, 3; food allergens, 6	46000	15	8	3

\*Taken at maximum treatment time.

Mo = moisturizing agent, TCort = topical steroids, TAb = topical antibiotics, Clr = clarithromycin, Cphx = cephalixin, TMP = trimethoprim-sulfa, SCort = systemic steroids, StSCort = short-term systemic steroids, Ttac = topic tacrolimus, Mtx = methotrexate, Az = azathioprine, ImT= immunotherapy, Cyc = cyclosporine, Anti-H = antihistamines, Ket = ketoconazole, Acyc = acyclovir, Humid = humid therapy, Diet = diet restriction therapy, Phot = phototherapy, SP = skin prick test, slgE = specific IgE, SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis, CDLQI = Children's Dermatologic Life Quality Index.

tacrolimus in specific skin regions; 5 patients were using daily topical steroids, 6 patients were using it occasionally, 4 did not require topical steroids, and 4 did not specify dosing. None of the patients was using systemic steroids. Four patients were taking systemic immunosuppressant agents other than steroids for symptom control; 3 of them were taking azathioprine and 1 was taking cyclosporine. In addition, 13 patients were using immunotherapy only for dust mites and 2 patients were using it for grasses and dust mites. The different frequencies between treatment regimes before and after omalizumab are shown in figure 1. No serious adverse events were reported with the use of omalizumab.

## Discussion

This series of cases represents, to our knowledge, the largest series of cases of pediatric patients with severe AD treated with omalizumab as an adjuvant therapy. The cases reported in this paper represent an extreme end of the AD severity spectrum. None of the patients had achieved an adequate symptom

control with first, second, or third line therapies for AD. Six patients (31.6%) had associated depression and one of them had a previous suicide attempt prior to treatment. Eight patients (42.1%) had dropped out of school due to the disability that AD had caused them. These numbers highlight the devastating consequences that severe, refractory AD can have on a child's life, and they set the clinical profile where omalizumab may have the largest effect.

Regarding the outcomes of the disease after the omalizumab therapy, 85.7% of patients had an improvement in their quality of life and the severity of the disease within 9 months after initiating treatment with omalizumab as an adjuvant therapy. These results agree with a recent literature review on the use of omalizumab for adult AD in which 74.1% of patients (129 out of 174) showed improvement, varying between a small response to a complete response.<sup>19</sup> On the other hand, 14.7% of our patients did not improve with treatment, which agrees with previous findings by Wang *et al.*<sup>17</sup> Their study analyzed 13 studies for a total of 83 patients, 70% of which presented some degree

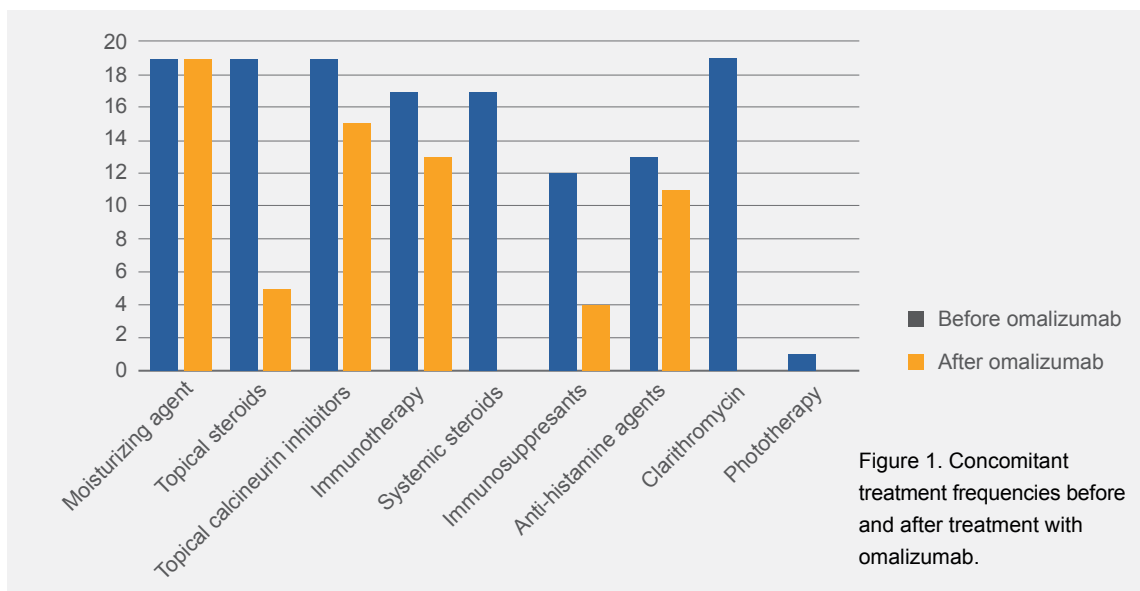


Figure 1. Concomitant treatment frequencies before and after treatment with omalizumab.

of improvement, while 27.2% of the patients showed satisfying results and 30.1% showed irrelevant clinical changes or even deterioration.<sup>20</sup>

Even though evidence has been gathered mainly on adult populations with severe AD, findings suggest that omalizumab may also represent an effective therapy in pediatric patients with the disease.<sup>21,22</sup> Lacombe *et al.*<sup>22</sup> reported a series of cases of 7 children between 6-19 years of age with severe AD who were treated with omalizumab with similar baseline characteristics to those of our patients. After 12 months of treatment, an improvement in SCORAD index scores was documented ( $p < 0.005$ ), for a mean score of 30. These results are similar to our findings, where the mean SCORAD score after treatment was 28.1, suggesting that omalizumab can offer multiple benefits by decreasing the severity of the disease in recalcitrant cases, as well as diminishing exposure to side effects from steroids and immunosuppressive drugs. In addition, Lyengar *et al.* carried out a randomized clinical trial that included 8 patients between 4-22 years of age with severe AD. They found a SCORAD improvement after therapy with omalizumab was initiated. However, no significant differences were found when compared to the control group. These findings must be viewed with caution since they can be influenced by a small sample size and the big age differences between the placebo group and the omalizumab group.<sup>23</sup>

In our experience, the use of clarithromycin as an adjuvant therapy in severe AD proved to reduce the need for systemic steroids and it was useful for controlling acute flares of the disease. Evidence suggests that macrolides can negatively regulate chronic inflammation by reducing reactive oxygen species, inhibiting neutrophil activation and blocking the production of nuclear transcription factors. Their prolonged use as an immune response modulator has been described in several chronic inflammatory diseases.<sup>24</sup> More importantly, immune response modulation and anti-inflammatory properties of macrolides have been reported in animal studies simulating AD,<sup>25,26</sup> which could explain the short-term improvement in our patients when using clarithromycin. Due to its prompt effect, it might be a good therapeutic option in cases where systemic steroid tapering is needed while awaiting response to omalizumab. None of the patients in our series suffered from infection by resistant bacteria after receiving long courses of clarithromycin. We suggest further randomized control trials in order to assess the effectiveness of long courses of macrolides as an adjuvant therapy for treating AD.

Our study evaluated the use of omalizumab as an adjuvant therapy along with multiple treatments including immunotherapy, systemic immune suppressors, clarithromycin, and topical therapy. However, the improvement of the disease cannot



be attributed only to omalizumab since concomitant therapies could also contribute to clinical improvement in unknown proportions.

The response to omalizumab varied within our patients, which raises the question of predictive factors of response to this medication. In our study, there was no correlation between basal serum IgE levels and end of treatment severity or quality of life score; a result that may be biased by the size of our small sample. It is worthy of note that a good response was observed in the patient with the highest value of IgE (patient 19, IgE: 46 000 IU/mL). This contrasts with the findings of previous studies with a larger sample size where serum IgE levels below 700 IU/mL were associated with excellent clinical response.<sup>20</sup> Hyper IgE syndrome must also be considered in patients with IgE levels above 10 000 IU/mL. This was excluding in all of our patients by the absence of clinical and phenotypic characteristics of the disease, such as severe and recurrent skin and airway infections in early life.<sup>27</sup>

Omalizumab improved the quality of life in all the reported cases. All patients reported a severe compromise (more than 8/10 on a numeric analogue scale) before the treatment, but only 14.6% of patients stated an extremely big compromise of the quality of life after the treatment with omalizumab according to the CDLQI. In addition, all 8 patients who had dropped out of school before the treatment were able to re-enter school after receiving omalizumab. This shows the positive effect on functionality that omalizumab may have in severe cases of pediatric AD. Our findings concur with a similar study made by Ramírez del Pozo *et al.* They studied patients between 12-52 years of age with severe AD who were treated with omalizumab as an adjuvant therapy. A significant decrease in the Dermatological Life Quality Index (DLQI, a questionnaire for adults similar to the CDLQI) was noticed.<sup>28</sup>

The limitations of our study include the small sample and the absence of a control group because of the nature of the study. Furthermore, the obtained results have methodological limitations since differ-

ent scales were used to evaluate both the severity of the disease and the compromise of the quality of life before and after the treatment with omalizumab. The numerical analogue scale that was used to assess the severity and quality of life before initiating treatment gives way to subjectivity and it may be difficult to assess in pediatric populations, and it cannot be compared unequivocally to SCORAD and CDLQI scores after treatment. It does, however, allow to understand the subjective appraisal of the severity of the disease and the quality of life from the patient's perspective. In perspective, a limitation of the use of omalizumab in Latin America is its limiting cost and availability, which limits the applicability of our study. However, our results highlight the positive impact of such treatment on a disease with a high burden among the population. Although we did not aim to evaluate the cost-effectiveness of omalizumab, our results favor the widespread use of this medication for treating severe pediatric AD.

## Conclusions

To our knowledge, this study represents one of the largest series of pediatric cases of severe AD that were treated with omalizumab. Our findings are in line with reported literature on the use of omalizumab for AD, and they shed promising light on its use in pediatric populations with severe AD independent of serum IgE levels; an area that has yet to be carefully studied. Its possible benefits as an adjuvant therapy with conventional treatment in pediatric patients include the improvement of the quality of life, the decrease of the severity of the disease, and it acts as a steroid and immunosuppressive-sparing medication, in addition to its benign safety profile. Up to the moment, there is not enough evidence to determine the factors that predict the response to omalizumab in pediatric AD. Further research is needed to evaluate the use of omalizumab as monotherapy. Moreover, the use of adjuvant clarithromycin as an immune-modulating agent along with conventional treatment in severe AD appears to be safe for controlling disease flares

---

## References

1. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Hjelmborg J, Skadhauge LR, Steffensen I, et al. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: a twin study. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(5):535-539. DOI: 10.2500/aap2007.2B3041

2. Al-Shobaili HA, Ahmed AA, Alnomair N, Alobead ZA, Rasheed Z. Molecular genetic of atopic dermatitis: an update. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2016;10(1):96-120. DOI: 10.12816/0031218
3. Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PloS One*. 2012;7(7):e39803. DOI: 10.1371/journal.pone.003980
4. Solé D, Mallol J, Wandalsen GF, Aguirre V, Latin American ISAAC Phase 3 Study Group. Prevalence of symptoms of eczema in Latin America: results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(4):311-323. Available in: <http://www.jiaci.org/issues/vol20issue4/6.pdf>
5. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2012;12(17). DOI: 10.1186/1471-2466-12-17
6. Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, Fagan SC, Doyle JJ, Cohen J, et al. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol*. 2002;41(3):151-158. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2002.01436.x
7. Sánchez-Pérez J, Daudén-Tello E, Mora AM, Lara-Surinyac N. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Spanish children and adults: the PSEDA study. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(1):44-52. DOI: 10-1016/j.ad.2012.03.00
8. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):984-992. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x
9. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014;5(2):202. DOI: 10.4172/2155-9899.1000202
10. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116-132. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.03.023
11. Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21(1):39-45. DOI: 10.1159/000111134
12. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327-349. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.03.030
13. Hoare C, Li-Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess*. 2000;4(37):1-191. DOI: 10.3310/hta4370
14. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(5):530-537. DOI: 10.2500/aap.2008.29.3160
15. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011;139(1):28-35. DOI: 10.1378/chest.10-1194
16. Sánchez J, Páez B, Macías A, Olmos C, de Falco A. Atopic dermatitis guideline. Position paper from the Latin American Society of Allergy, Asthma and Immunology. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(3):178-211.
17. Hon KL, Kam WY, Lam MC, Leung TF, Ng PC. CDLQI, SCORAD and NESS: are they correlated? *Qual Life Res*. 2006;15(10):1551-1558. DOI: 10.1007/s11136-006-0019-7
18. Aguilera-Godoy AA, Orbe-Nájera FR. Validación del cuestionario dermatológico de calidad de vida en niños (childrens dermatology life quality index CDLQI), versión en castellano, en pacientes pediátricos con dermatitis atópica, en el centro de la piel Quito - Ecuador. Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2013. Available in: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/5528>
19. Holm JG, Agner T, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for atopic dermatitis: case series and a systematic review of the literature. *Int J Dermatol*. 2017;56(1):18-26. DOI: 10.1111/ijd.13353
20. Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: a systematic review

- and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1719-1722. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.038
21. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, Kent DE, Cohen DJ. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(1):68-72. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.09.030
  22. Lacombe-Barrios J, Bégin P, Paradis L, Hatami A, Paradis J, Des Roches A. Anti-IgE therapy and severe atopic dermatitis: a pediatric perspective. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):832-834. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.05.035
  23. Iyengar SR, Hoyte EG, Loza A, Bonaccorso S, Chiang D, Umetsu DT, et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162(1):89-93. DOI: 10.1159/000350486
  24. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):479-503. DOI: 10.1007/s00228-011-1161-x
  25. Hashimoto Y, Kaneda Y, Takahashi N, Akashi S, Arai I, Nakaike S. Clarithromycin inhibits the development of dermatitis in NC/Nga mice. *Chemotherapy.* 2003;49(5):222-228. DOI: 10.1159/000072445
  26. Ivetić Tkalčević V, Cužić S, Kramarić MD, Parnham MJ, Eraković Haber V. Topical azithromycin and clarithromycin inhibit acute and chronic skin inflammation in sensitized mice, with apparent selectivity for Th2-mediated processes in delayed-type hypersensitivity. *Inflammation.* 2012;35(1):192-205. DOI: 10.1007/s10753-011-9305-9
  27. Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. *Immunol Cell Biol.* 2018;97(4):368-379. DOI: 10.1111/imcb.12209
  28. Ramírez del Pozo ME, Contreras-Contreras E, López-Tiro J, Gómez-Vera J. Omalizumab (an anti-IgE antibody) in the treatment of severe atopic eczema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(5):416-417. Available in: <http://www.jiaci.org/issues/vol21issue5/12-20.pd>

## The influence of anxiety and depression on asthma control in Ecuadorian patients. A pilot study

### Influencia de la ansiedad y depresión sobre el control del asma en pacientes ecuatorianos. Estudio piloto

Iván Chérrez-Ojeda,<sup>1</sup> Emanuel Vanegas,<sup>1</sup> Miguel Félix,<sup>1</sup> Fanny Jiménez,<sup>1</sup> Valeria Mata,<sup>1</sup> José Alfredo Cano<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** The level of asthma control in Latin American countries is still poor and it does not reach the objectives that have been established by international guidelines. The reasons why this occurs are still unknown.

**Objective:** To explore the frequency of anxiety and depression in patients with asthma and its possible associations with the control of this disease.

**Methods:** A cross-sectional study in asthmatic patients from Guayaquil-Ecuador. A chi-squared test was applied in order to assess the associations between the presence of anxiety and depression and the demographic variables. The correlation between the Asthma Control Test (ACT) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was assessed by applying Kendall's Tau-b test.

**Results:** Of all 73 patients, 55 (80.9%) were women and 50 (69.4%) had a low educational level; 49 (67.1%) patients had uncontrolled asthma ( $p=.005$ ). Few patients presented anxiety (2.7%) and depression (1.4%) symptoms ( $p=.000$ ). The factors that were associated with the highest rate of anxiety and depression were: the age of 60 and younger, female sex, and uncontrolled asthma. There wasn't any significant correlation between asthma control and anxiety or depression scores.

**Conclusion:** Numerous asthmatic patients don't have proper control of their disease, and anxiety or depression disorders seem to have only minor effects on the control of the illness.

**Keywords:** Asthma; Anxiety; Depression; Asthma control

Este artículo debe citarse como: Chérrez-Ojeda I, Vanegas E, Félix M, Jiménez F, Mata V, Cano JA. Influencia de la ansiedad y depresión sobre el control del asma en pacientes ecuatorianos. Estudio piloto. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):292-300

#### ORCID

Iván Chérrez-Ojeda, 0000-0002-1610-239X; Emanuel Vanegas, 0000-0001-8314-5595; Miguel Félix, 0000-0002-2243-3646; Fanny Jiménez, 0000-0003-0791-457X; Valeria Mata, 0000-0003-3089-6306; José Alfredo Cano, 0000-0003-0740-7594

<sup>1</sup>Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador

Correspondencia: Iván Chérrez-Ojeda. ivancherrez@gmail.com

Recibido: 2018-11-27

Aceptado: 2019-06-13

DOI: 10.29262/ram.v66i3.571



## Resumen

**Antecedentes:** El nivel de control del asma en países latinoamericanos sigue siendo pobre y no alcanza los objetivos establecidos por las guías internacionales. Las razones son desconocidas.

**Objetivo:** Explorar la frecuencia de ansiedad y depresión en los pacientes con asma y sus posibles asociaciones en el control del asma.

**Métodos:** Estudio transversal en pacientes con asma en Guayaquil, Ecuador. Se empleó chi cuadrada para evaluar la asociación entre ansiedad o depresión y las variables demográficas. Se valoró la correlación entre la prueba de control de asma y la escala hospitalaria de ansiedad y depresión mediante tau-b de Kendall.

**Resultados:** De 73 pacientes, 55 (80.9%) eran mujeres y 50 (69.4%) tenían nivel educativo bajo; 49 (67.1%) tuvieron asma no controlada ( $p = 0.005$ ). Pocos pacientes presentaron síntomas de ansiedad (2.7%) y depresión (1.4%) ( $p = 0.000$ ). Los factores asociados con mayor proporción de ansiedad y depresión fueron edad  $\leq 60$  años, sexo femenino y asma no controlada. No hubo correlación significativa entre el control del asma y la puntuación de ansiedad o depresión.

**Conclusión:** Numerosos pacientes asmáticos no tienen control adecuado de su enfermedad y los trastornos de ansiedad o depresión parecen influir poco en el control de la enfermedad.

**Palabras clave:** Asma; Ansiedad; Depresión; Control del asma

## Abreviaturas y siglas

ACT, Test de Control del Asma

GINA, Global Initiative for Asthma

HADS, Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria

## Antecedentes

El asma bronquial es una enfermedad heterogénea, caracterizada por la inflamación crónica de las vías respiratorias y limitación variable del flujo aéreo espiratorio. Tradicionalmente, en países desarrollados se ha encontrado una prevalencia más alta de asma bronquial en comparación con países en desarrollo. Sin embargo, recientemente la brecha entre ambos ha disminuido, lo que ha resultado en incremento de la prevalencia en países de escasos recursos.<sup>1</sup> Actualmente se estima que aproximadamente 300 millones de personas en todo el mundo sufren esta enfermedad.<sup>2</sup> En América Latina, la prevalencia estimada es de 15.9 %.<sup>3</sup>

A pesar de los avances terapéuticos, el manejo actual y el control de asma en países latinoamericanos no alcanza los objetivos establecidos en las guías internacionales. Por ejemplo, en un estudio realizado por Solé *et al.* se encontró que 60 % de los pacientes latinoamericanos percibió su asma como “completamente o bien controlada” en las cuatro semanas anteriores, sin embargo, al evaluar la enfermedad según las guías de la Global Initiative for Asthma

(GINA) o las guías para el diagnóstico y manejo del asma de The Expert Panel Report 3, el porcentaje de asma controlada era tan solo de 8 %.<sup>3</sup> No tener un buen control del asma afecta varios aspectos de la calidad de vida (incluidos dificultad para conciliar el sueño y rendimiento laboral), lo que lleva a mayor riesgo de desarrollar otras comorbilidades.<sup>4</sup>

Múltiples factores pueden desempeñar un papel importante en la falta de un control óptimo del asma, entre ellos errores en el uso de medicamentos para el asma, falta de adherencia al tratamiento, falta de cumplimiento de las guías internacionales por los médicos, asma resistente al tratamiento e, incluso, comorbilidades asociadas como ansiedad, depresión, alexitimia, entre otros.<sup>5,6</sup> Ciertamente se conoce que el diagnóstico de ansiedad y depresión en pacientes asmáticos afecta negativamente la calidad de vida.<sup>7,8</sup> Un estudio encontró que los adolescentes con asma tenían un riesgo mayor de desarrollar depresión (2.09 veces más probabilidad) y síntomas de ansiedad (1.83 veces más probabilidad) en comparación con el grupo control.<sup>9</sup> En otro estudio se observó que 44.5 % de los adultos asmáticos cumplía

criterios para ansiedad, mientras que 24.5 % presentaba criterios de depresión.<sup>10</sup>

Adicionalmente, algunos estudios han demostrado la presencia de ciertos factores independientes de ansiedad y depresión, que podrían predecir mal control del asma y baja puntuación en el cuestionario de calidad de vida, tabaquismo pasivo, edad avanzada, consumo de drogas, actividad profesional, bajos niveles de educación y ser diagnosticado con asma moderada o grave.<sup>7,11</sup>

A pesar de los bajos niveles de control del asma en América Latina, las razones por las cuales este fenómeno ocurre siguen siendo poco conocidas. Por esta razón, nuestro estudio tuvo como objetivo explorar la frecuencia y asociación de la ansiedad y depresión con el control del asma en pacientes ecuatorianos, junto con las implicaciones de las características demográficas y su influencia en nuestros hallazgos.

## Métodos

Se realizó estudio transversal basado en encuesta, utilizando muestreo por conveniencia, donde se seleccionaron 73 pacientes del área de consulta externa del Hospital Luis Vernaza en Guayaquil, Ecuador, de enero a mayo de 2018, con diagnóstico previo de asma bronquial, para evaluar el grado de control del asma y establecer la presencia o ausencia de ansiedad o depresión.

Todos los pacientes fueron tratados en función de su gravedad de acuerdo con las directrices de las guías GINA. El control del asma y el grado de ansiedad-depresión se midieron mediante las versiones en español de la Test de Control del Asma (ACT) y la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS).

Como criterios de elegibilidad, los participantes tenían que ser mayores de 18 años y tener al menos un año desde el diagnóstico inicial de asma. Fueron excluidos del estudio pacientes con antecedentes de hospitalizaciones recientes, diagnóstico de enfermedades obstructivas distintas del asma y aquellos con cualquier enfermedad mental o neurológica que pudiera comprometer la recopilación de datos.

### Procedimiento

Se obtuvo información demográfica de cada paciente, incluyendo edad, sexo y el nivel de educación, así como variables clínicas tales como el puntaje

de los cuestionarios HADS y ACT. El cuestionario HADS consta de 14 preguntas de opción múltiple; la mitad evalúa síntomas de ansiedad y el resto, síntomas depresivos.<sup>12</sup> Una puntuación mayor a siete fue asignada como el punto de corte para determinar la presencia o ausencia de estos trastornos, lo que permitió establecer una dicotomía.

Por otra parte, el ACT tiene cinco preguntas de opción múltiple, cada una evalúa la frecuencia de los síntomas del asma durante las cuatro semanas anteriores a la cita con el médico.<sup>13</sup> Una puntuación superior a 19 fue el criterio para definir el asma como controlada, mientras que una puntuación igual o inferior a 19 fue considerada como asma no controlada.

Antes de ser incluidos en el estudio, los pacientes fueron informados del propósito de la investigación. Posterior a obtener su consentimiento por escrito, los participantes procedieron a completar los cuestionarios, por sí solos o con la asistencia de un médico previamente capacitado.

### Consideraciones éticas

Este estudio se realizó de acuerdo con los principios establecidos por la Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki. El estudio fue aprobado por el comité de ética local.

### Análisis estadístico

Se utilizó chi cuadrada para evaluar la asociación entre la presencia-ausencia de ansiedad-depresión y edad, sexo, nivel de educación y control del asma. También se llevaron a cabo las mismas pruebas de asociación entre el control de asma y edad, sexo, educación y presencia-ausencia de ansiedad-depresión. La edad se dividió en individuos  $\leq 60$  años y mayores de 60, mientras que la educación se estratificó en bajo grado (sin educación y escuela primaria o secundaria) y alto grado (pregrado y posgrado).

Finalmente, utilizando las puntuaciones del ACT y HADS como variables continuas, evaluamos la correlación mediante prueba tau-b de Kendall.

## Resultados

De 73 pacientes, 55 (80.9 %) fueron mujeres y 50 (69.4 %) reportaron un nivel educativo bajo (cuadro 1). La edad media fue de  $55.5 \pm 18.9$  años, con una duración promedio de diagnóstico de asma de

Cuadro 1. Información de la población estudiada		
Características	Pacientes (n = 73)	
	n	%
Edad (años)		
≤ 60 años	39	53.4
> 60 años	34	46.6
Sexo		
Masculino	13	19.1
Femenino	55	80.9
Nivel de educación		
Bajo grado	50	69.4
Alto grado	22	30.6
Control de asma		
Controlada	24	32.9
No controlada	49	67.1
Ansiedad		
Sí	2	2.7
No	71	97.3
Depresión		
Sí	1	1.4
No	72	98.6

20.1 años (cuadro 2); 49 pacientes (67.1 %) presentaron asma no controlada ( $p = 0.005$ ), con una puntuación promedio de ACT de 17.5. Pocos pacientes presentaron síntomas de ansiedad (2.7 %) y depresión (1.4 %),  $p = 0.000$ . La distribución de las puntuaciones del HADS se representa de forma gráfica en la figura 1.

#### Asociaciones

Los pacientes con edad  $\leq 60$  años, de sexo femenino y con asma no controlada presentaron mayor frecuencia de ansiedad y depresión. En los pacientes de alto nivel académico se observó mayor proporción de ansiedad y ningún caso de depresión en comparación con los de nivel académico bajo (cuadro 3).

Por otra parte, respecto al control de asma, los pacientes  $\leq 60$  años (33.3 %) y de sexo masculino (38.5 %) presentaron mayor proporción de asma controlada respecto a pacientes mayores de 60 años y de sexo femenino, respectivamente (cuadro 4), sin embargo, ninguno de los análisis resultó ser estadísticamente significativo ( $p > 0.05$ ).

#### Correlación entre ACT y ansiedad-depresión

La prueba tau-b de Kendall reveló que no había correlación significativa entre el ACT y la puntuación de ansiedad ( $\tau_b -0.068$ ,  $p = 0.446$ ). La correlación entre el ACT y la puntuación de depresión evaluada por la prueba HADS tampoco fue significativa ( $\tau_b = (-0.029$ ,  $p = 0.743$ ).

#### Discusión

Se ha reportado que hasta 36 % de los pacientes asmáticos tiene mayor riesgo de desarrollar trastornos del estado de ánimo, como ansiedad y depresión.<sup>14,15</sup> La presencia de estos trastornos tiene impacto negativo en la resolución del asma, incluida la gravedad de la enfermedad, adherencia al tratamiento, calidad de vida, servicios médicos generales, de emergencia y hospitalizaciones.<sup>16</sup> La ansiedad y la depresión son trastornos emocionales comórbidos comunes, asociados con el asma no controlada.<sup>16,17,18</sup>

En nuestro estudio, todos los pacientes que presentaban ansiedad y depresión reportaron asma no controlada. En contraste, los pacientes controlados no manifestaron estos trastornos. El análisis de asociación entre la ansiedad y depresión y las variables demográficas no tuvo significación estadística. Sin embargo, hubo varios hallazgos interesantes respecto a las características demográficas de la población estudiada. En su mayoría, los pacientes de mayor edad ( $> 60$  años de edad) tenían asma no controlada, similar a los más jóvenes. Por otro lado, los pacientes más jóvenes presentaron mayor proporción de ansiedad y depresión. Este último hallazgo concuerda con un estudio previo de Sundbom *et al.* en el que se encontró que los pacientes más jóvenes tenían mayor prevalencia de ansiedad y depresión.<sup>19</sup>

Respecto al sexo, existen datos que sugieren que las mujeres con asma experimentan calidad de vida más deficiente y más probabilidades de tener peor control del asma a corto y largo plazo, en comparación con los hombres.<sup>20,21</sup> En nuestros pacientes, el sexo femenino se asoció con peor control del asma y mayor proporción de ansiedad y depresión en comparación con el sexo masculino. Este último hallazgo coincide con una investigación anterior en el que ambas condiciones eran altamente prevalentes en el sexo femenino y estaban estrechamente relacionadas con control deficiente del asma.<sup>22</sup> Sin embargo, no hay una explicación clara de por qué el sexo desempeña un papel importante en estos trastornos mentales.<sup>23</sup>

En nuestro estudio no se encontró una diferencia significativa entre los niveles de educación y el control del asma. Esto concuerda con estudios previos donde tampoco se halló asociación entre el nivel educativo y el control del asma.<sup>24,25</sup> Cabe mencionar que hay un reporte donde se demostró que los niveles más altos de educación parecen ser un factor protector contra la ansiedad y la depresión y que cuanto más bajo es el nivel de educación, mayor la prevalencia de estos trastornos.<sup>26</sup> Además, en América Latina, los niveles más bajos de educación se han asociado con mayor prevalencia de ansiedad y depresión.<sup>27,28</sup> En nuestros pacientes, se encontró mayor proporción de depresión en aquellos con menor grado de nivel educativo. Sin embargo, nuestros resultados no demostraron asociaciones estadísticamente significativas entre variables demográficas con el control del asma y variables demográficas con ansiedad-depresión.

Esta falta de significación estadística puede explicarse, en parte, por un limitado impacto ejercido por el grado de educación sobre la prevalencia de los trastornos mentales y a probablemente otros factores los implicados. Aproximadamente 70 % de nuestra muestra reportó bajo nivel de educación, hallazgo que se alinea con la tasa (84.8 %) reportada por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censo del Ecuador.<sup>29</sup>

Varias publicaciones han señalado el papel protector de la religión en el desarrollo de trastornos mentales, así como su papel en la falta de adherencia al tratamiento.<sup>29,30,31,32,33</sup> Un artículo de Schieman encontró asociación de la religión con desenlaces relacionados con la salud (incluida ansiedad y depresión) y asociación con el nivel de educación, lo que significa que las personas con menor nivel educativo parecen beneficiarse más de la religión.<sup>34</sup> El Instituto Nacional de Estadística y Censos de Ecuador informó que entre 91 y 95 % de los ecuatorianos indican considerarse religiosos.<sup>35</sup>

Tal vez la religiosidad enmascara los efectos negativos del bajo nivel educativo, o la religiosidad en un entorno de bajo nivel educativo podría ser protector, como lo sugiere Schieman.<sup>34</sup> Sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas, no pudimos confirmar si esta fue una explicación precisa sobre la baja frecuencia de ansiedad y depresión en los pacientes. Finalmente, un aspecto interesante respecto a la asociación entre fenotipos específicos de asma

Cuadro 2. Edad, años con asma, y puntuaciones promedio de la población estudiada

Características	Media $\pm$ DE
Edad (años)	55.5 $\pm$ 18.9
$\leq$ 60 años	40.9 $\pm$ 12.6)
$>$ 60 años	72.24 $\pm$ 7.3
Años con asma	20.1 $\pm$ 13.1
Control de asma	17.5 $\pm$ 4.1
Controlada	21.5 $\pm$ 1.6
No controlada	15.5 $\pm$ 3.5)
Ansiedad	2.2 $\pm$ 2.1)
Sí	11.0 $\pm$ 2.8
No	1.9 $\pm$ 1.5
Depresión	2.2 $\pm$ 2.0
Sí	9.0
No	2.1 $\pm$ 1.9

y trastornos del estado de ánimo fue que cada fenotipo parece tener su propio patrón de características clínicas y tratamiento, que puede complicarse por la presencia de ansiedad-depresión.<sup>36</sup> Si bien aún no se ha estudiado, los asmáticos ecuatorianos podrían representar un fenotipo diferente, en el cual, debido

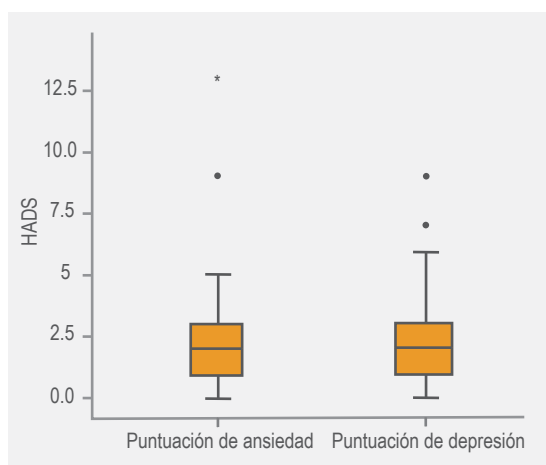


Figura 1. Distribución de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS). Los puntos indican la presencia de valores extremos o outliers (uno para ansiedad y dos para depresión).



Cuadro 3. Asociación entre ansiedad y depresión con variables demográficas

Variable	Ansiedad				p	Depresión				p	Total (n = 73)	
	No (n = 71)		Sí (n = 2)			No (n = 72)		Sí (n = 1)			n	%
	n	%	n	%		n	%	n	%			
<b>Edad (años)</b>												
≤ 60	37	94.9	2	5.1	0.495*	38	97.4	1	2.6	1.000*	39	53.4
> 60	34	100.0	0	0.0		34	100.0	0	0.0		34	46.6
<b>Sexo</b>												
Masculino	13	100.0	0	0.0	1.000*	13	100.0	0	0.0	1.000*	13	17.8
Femenino	53	96.4	2	3.6		54	98.2	1	1.8		55	75.3
<b>Educación</b>												
Bajo nivel	49	98.0	1	2.0	0.521*	49	98.0	1	2.0	1.000*	50	68.5
Alto nivel	21	95.5	1	4.5		22	100.0	0	0.0		22	30.1
<b>ACT</b>												
No controlada	47	95.9	2	4.9	1.000*	48	98.0	1	2.0	1.000*	49	67.1
Controlada	24	100.0	0	0.0		24	100.0	0	0.0		24	32.9

\*Prueba de Fisher.

Todos los datos se presentan como frecuencias (porcentajes). Las diferencias en los valores entre los grupos son significativas a un nivel de significación de 0.05. ACT = Test de Control del Asma.

a razones desconocidas, el riesgo de desarrollar trastornos del estado de ánimo sigue siendo bajo, independientemente del control del asma.

Hasta donde conocemos, esta es la primera investigación que aborda la frecuencia de ansiedad y depresión en pacientes ecuatorianos con asma, sin embargo, tiene varias limitaciones, por ejemplo, debido a que este trabajo se estructuró como un estudio piloto, el tamaño de la muestra analizada era pequeña y podría haber desarrollado errores tipo II. Además, la población de la muestra se encontraba en una etapa relativamente avanzada de la adultez y de la enfermedad crónica, con edad media de 55.5 años y duración media de la enfermedad de 20.1 años, problema que podría limitar los resultados informados en este grupo de pacientes. Además, la prevalencia marcadamente baja de ansiedad y depresión dio como resultado grupos desequilibrados para la comparación, que arrojaron resultados estadísticos no significativos en las pruebas de asociación. En

próximas investigaciones se debería considerar un tamaño de muestra más grande y realizar un estudio multicéntrico en América Latina para obtener resultados concluyentes.

## Conclusiones

El presente estudio destaca el hecho de que el control adecuado del asma en pacientes ecuatorianos está restringido a un conjunto limitado de pacientes, sin embargo, el asma no controlada no pareció estar asociada con aumento sustancial de la morbilidad mental, porque la frecuencia de ansiedad y depresión permanecieron bajas. Las variables demográficas, como la edad, el sexo y el nivel educativo pueden influir en la frecuencia de ansiedad y depresión entre los pacientes con asma, así como en el control de la enfermedad.

Los estudios prospectivos futuros deberían confirmar si esta baja frecuencia de ansiedad y depresión en pacientes con asma es una característica común en los países de América Latina o es exclusiva del

Cuadro 4. Asociaciones entre las categorías de la prueba de control de asma (ACT) y las variables demográficas

Variable	ACT				p	Total (n = 73)	
	No controlada (n = 49)		Controlada (n = 24)			n	%
	n	%	n	%			
<b>Edad (años)</b>							
≤ 60	26	66.7	13	33.3	0.929	39	53.4
> 60	23	67.6	11	32.4		34	46.6
<b>Sexo</b>							
Masculino	8	61.5	5	38.5	0.743*	13	17.8
Femenino	38	69.1	17	30.9		55	75.3
<b>Educación</b>							
Bajo nivel	34	68.0	16	32.0	0.988	50	68.5
Alto nivel	15	68.2	7	31.8		22	30.1
<b>Ansiedad</b>							
No	47	66.2	24	33.8	1.000*	71	97.3
Sí	2	100.0	0	0.0		2	2.7
<b>Depresión</b>							
No	48	66.7	24	33.3	1.000*	72	98.6
Sí	1	100.0	0	0.0		1	1.4

\*Prueba de Fisher.

Todos los datos se presentan como frecuencias (porcentajes). Las diferencias en los valores entre los grupos son significativas a un nivel de significación de 0.05.

fenotipo ecuatoriano. Las pautas actuales recomiendan la detección de comorbilidades en pacientes con mal control del asma, pero de confirmarse nuestros hallazgos parecería que la ansiedad y la depresión no deben explorarse rutinariamente en pacientes con asma no controlada. Esto podría facilitar el tiempo y la optimización de recursos para los pacientes y los servicios de salud.

### Agradecimientos

Los autores agradecen los conocimientos impartidos por Methods in Epidemiologic, Clinical and Operations Research (MECOR) para este estudio, especialmente a las doctoras Sonia Buist y Ana Menezes. Finalmente, se agradece el trabajo conjunto de todos los miembros del equipo de investigación Respiralab.

### Referencias

1. Cruz AA, Stelmach R, Ponte EV. Asthma prevalence and severity in low-resource communities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(3):188-193. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000360
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy.* 2004;59(5):469-478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x

3. Solé D, Sánchez-Aranda C, Falbo-Wandalsen G. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America-short review. *Asthma Res Pract.* 2017;3:4. DOI: 10.1186/s40733-017-0032-3
4. Luyster FS, Teodorescu M, Bleecker E, Busse W, Calhoun W, Castro M, et al. Sleep quality and asthma control and quality of life in non-severe and severe asthma. *Sleep Breath.* 2012;16(4):1129-1137. DOI: 10.1007/s11325-011-0616-8
5. Braido F. Failure in asthma control: reasons and consequences. *Scientifica (Cairo).* 2013;2013:549252. DOI: 10.1155/2013/549252
6. Neffen H, Chahuan M, Hernández DD, Vallejo-Pérez E, Bolívar F, Sánchez MH, et al. Key factors associated with uncontrolled asthma - the Asthma Control in Latin America Study. *J Asthma.* 2019:1-10. DOI: 10.1080/02770903.2018.1553050
7. Lomper K, Chudiak A, Uchmanowicz I, Rosinczuk J, Jankowska-Polanska B. Effects of depression and anxiety on asthma-related quality of life. *Pneumonol Alerol Pol.* 2016;84(4):212-221. DOI: 10.5603/PiAP.2016.0026
8. Labor M, Labor S, Juric I, Fijacko V, Popovic GS, Plavec D. Long-term predictors of anxiety and depression in adult patients with asthma. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(19-20):665-673. DOI: 10.1007/s00508-017-1203-1
9. Lu Y, Mak KK, Van Bever HP, Ng TP, Mak A, Ho RC. Prevalence of anxiety and depressive symptoms in adolescents with asthma: a meta-analysis and meta-regression. *Pediatric Allergy Immunol.* 2012;23(8):707-715. DOI: 10.1111/pai.12000
10. Labor S, Labor M, Juric I, Vuksic Z. The prevalence and pulmonary consequences of anxiety and depressive disorders in patients with asthma. *Coll Antropol.* 2012;36(2):473-481.
11. Nogueira KT, Silva JR, Lopes CS. Quality of life of asthmatic adolescents: assessment of asthma severity, comorbidity, and life style. *J Pediatr (Rio J).* 2009;85(6):523-530. DOI: 10.2223/JPED.1957
12. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25(4):277-283. DOI: 10.1016/S0163-8343(03)00043-4
13. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguíbel JM, Picado C, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma.* 2007;44(10):867-872. DOI: 10.1080/02770900701752615
14. Hekking PP, Amelink M, Wener RR, Bouvy ML, Bel EH. Comorbidities in difficult-to-control asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):108-113. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.06.008
15. Scott KM, Von Korff M, Ormel J, Zhang MY, Bruffaerts R, Alonso J, et al. Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007;29(2):123-133. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2006.12.006
16. Ciprandi G, Schiavetti I, Rindone E, Ricciardolo FL. The impact of anxiety and depression on outpatients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(5):408-414. DOI: 10.1016/j.anai.2015.08.007
17. Liu S, Wu R, Li L, Liu L, Li G, Zhang X, et al. The prevalence of anxiety and depression in Chinese asthma patients. *PloS One.* 2014;9(7):e103014. DOI: 10.1371/journal.pone.0103014
18. Vieira AA, Santoro IL, Dracoulakis S, Caetano LB, Fernandes AL. Anxiety and depression in asthma patients: impact on asthma control. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):13-18. DOI: 10.1590/s1806-37132011000100004
19. Sundbom F, Malinovsky A, Lindberg E, Alving K, Janson C. Effects of poor asthma control, insomnia, anxiety and depression on quality of life in young asthmatics. *J Asthma.* 2016;53(4):398-403. DOI: 10.3109/02770903.2015.1126846
20. Temprano J, Mannino DM. The effect of sex on asthma control from the National Asthma Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):854-860. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.12.009
21. Osborne ML, Vollmer WM, Linton KL, Buist AS. Characteristics of patients with asthma within a large HMO: a comparison by age and gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):123-128. DOI: 10.1164/ajrccm.157.1.9612063
22. Di Marco F, Verga M, Santus P, Giovannelli F, Busatto P, Neri M, et al. Close correlation between anxiety, depression, and asthma control. *Respir Med.* 2010;104(1):22-28. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.08.005

23. Frieri M, O'Connor M, Nassef M. Asthma, stress, and depression in women. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(4):256-261. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3847
24. Mbatchou-Ngahane BH, Pefura-Yone EW, Mama M, Nganda-Motto M, Olinga U, Wandji A, et al. Assessment of asthma control using asthma control test in chest clinics in Cameroon: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J.* 2016;23:70. DOI: 10.11604/pamj.2016.23.70.8434
25. Yildiz F, ASIT Study Group. Factors influencing asthma control: results of a real-life prospective observational asthma inhaler treatment (ASIT) study. *J Asthma Allergy.* 2013;6:93-101. DOI: 10.2147/JAA.S45269
26. Bjelland I, Krokstad S, Mykletun A, Dahl AA, Tell GS, Tambs K. Does a higher educational level protect against anxiety and depression? The HUNT Study. *Soc Sci Med.* 2008;66(6):1334-145. DOI: 10.1016/j.socscimed.2007.12.019
27. Ludermir AB, Lewis G. Links between social class and common mental disorders in Northeast Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2001;36(3):101-107. DOI: 10.1007/s001270050297
28. Araya R, Lewis G, Rojas G, Fritsch R. Education and income: which is more important for mental health? *J Epidemiol Community Health.* 2003;57(7):501-505. DOI: 10.1136/jech.57.7.501
29. Koenig HG, George LK, Peterson BL. Religiosity and remission of depression in medically ill older patients. *Am J Psychiatry.* 1998;155(4):536-542. DOI: 10.1176/ajp.155.4.536
30. Smith TB, McCullough ME, Poll J. Religiousness and depression: evidence for a main effect and the moderating influence of stressful life events. *Psychol Bull.* 2003;129(4):614-636. DOI: 10.1037/0033-2909.129.4.614
31. Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, Rand CS, Williams LK. Asthma medication adherence: the role of God and other health locus of control factors. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(2):75-79. DOI: 10.1016/j.anai.2012.11.006
32. Braam AW, Beekman AT, Deeg DJ, Smit JH, Van Tilburg W. Religiosity as a protective or prognostic factor of depression in later life; results from a community survey in The Netherlands. *Acta Psychiatr Scand.* 1997;96(3):199-205. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1997.tb10152.x
33. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression. *Am J Psychiatry.* 2001;158(4):582-586. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.4.582
34. Schieman S. The education-contingent association between religiosity and health: the differential effects of self-esteem and the sense of mastery. *J Sci Study Relig.* 2008;47(4):710-724. DOI: 10.1111/j.1468-5906.2008.00436.x
35. Instituto Nacional de Estadística y Censo [sitio web]. INEC presenta por primera vez estadísticas sobre religión. Costa Rica: Instituto Nacional de Estadística y Censos; 2012. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/inec-presenta-por-primera-vez-estadisticas-sobre-religion/>
36. Labor M, Labor S, Juric I, Fijacko V, Grle SP, Plavec D. Mood disorders in adult asthma phenotypes. *J Asthma.* 2018;55(1):57-65. DOI: 10.1080/02770903.2017.1306546

## The effectiveness and safety of subcutaneous immunotherapy for inhalable allergens in patients with respiratory allergies

### Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria

Francisco Valle-Rodríguez,<sup>1</sup> Aída Inés López-García,<sup>1</sup> Daniela Rivero-Yeverino,<sup>1</sup>  
Chrystopherson Caballero-López,<sup>1</sup> José Sergio Papaqui-Tapia,<sup>1</sup> Israel Pablo Ruiz-Márquez,<sup>1</sup>  
Juan Jesús Ríos-López,<sup>1</sup> Johav Yael Sánchez-Villalobos<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** Specific immunotherapy is a treatment aimed at modifying the course of the allergic disease, with which important immunological and clinical changes are achieved.

**Objective:** To assess the effectiveness and safety of subcutaneous immunotherapy in patients diagnosed with respiratory allergies in the University Hospital of Puebla, Mexico.

**Methods:** A longitudinal, analytic, quasi-experimental study. The study was carried out with patients aged four to sixty-five years, diagnosed with allergic rhinitis or asthma, with sensitization to aeroallergens, in whom immunotherapy was started. For the effectiveness assessment, the Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT) was used. Safety was assessed through Portnoy's Questionnaire Survey of Adverse Reactions.

**Results:** 59 patients were included: 72.9% were female; 23.7% of them were diagnosed with allergic rhinitis and asthma, and 76.3% were diagnosed with allergic rhinitis. The comparison of averages of the CARAT questionnaire at the beginning of the treatment and after four months of follow up showed a statistically significant positive development. An incidence of adverse local reactions of 9.03% was found; no adverse systemic reactions were reported.

**Conclusions:** The assessed scheme of subcutaneous immunotherapy got to significantly decrease the asthma symptoms and AR symptoms, with a desirable safety profile.

**Keywords:** Respiratory allergy; Inhalable allergens; Subcutaneous immunotherapy

Este artículo debe citarse como: Valle-Rodríguez F, López-García AI, Rivero-Yeverino D, Caballero-López C, Papaqui-Tapia JS, Ruiz-Márquez IP, Ríos-López JJ, Sánchez-Villalobos JY. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):301-307.

#### ORCID

Francisco Valle-Rodríguez, 0000-0002-0552-7560; Aída Inés López-García, 0000-0002-6737-5566; Daniela Rivero-Yeverino, 0000-0002-7586-2276; Chrystopherson Caballero-López, 0000-0001-9003-3006; José Sergio Papaqui-Tapia, 0000-0003-4066-5413; Israel Pablo Ruiz-Márquez, 0000-0003-4158-5693; Juan Jesús Ríos-López, 0000-0002-0769-1575; Johav Yael Sánchez-Villalobos, 0000-0002-3912-732X

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Puebla, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Puebla, Puebla, México

Recibido: 2019-04-11  
Aceptado: 2019-06-13  
DOI: 10.29262/ram.v66i3.617

Correspondencia: Francisco Valle-Rodríguez. fvaller10@gmail.com



## Resumen

**Antecedentes:** La inmunoterapia específica es un tratamiento orientado a modificar el curso de la enfermedad alérgica y con la que se han logrado importantes cambios inmunológicos y clínicos.

**Objetivo:** Evaluar eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea en pacientes con diagnóstico de alergia respiratoria en el Hospital Universitario de Puebla, México.

**Métodos:** Estudio longitudinal, analítico, cuasiexperimental. Se incluyeron pacientes de cuatro a 65 años con diagnóstico de asma o rinitis alérgica, con sensibilización a aeroalérgenos, que iniciaron tratamiento con inmunoterapia. Para la valoración de la eficacia se utilizó el cuestionario Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT). La seguridad se evaluó mediante el cuestionario de reacciones adversas de Portnoy.

**Resultados:** Se incluyeron 59 pacientes, 72.9 % fueron mujeres; 23.7 % con diagnóstico de rinitis alérgica y asma y 76.3 % con diagnóstico de rinitis alérgica. La comparación de promedios del cuestionario CARAT al inicio del tratamiento y a los cuatro meses de seguimiento mostró evolución favorable estadísticamente significativa. Se encontró una incidencia de reacciones adversas locales de 9.03 %; no se reportaron reacciones adversas sistémicas.

**Conclusiones:** El esquema de inmunoterapia subcutánea evaluado logra disminuir significativamente los síntomas del asma y la rinitis alérgica, con un conveniente perfil de seguridad.

**Palabras clave:** Alergia respiratoria, Alérgenos inhalables; Inmunoterapia subcutánea

## Abreviaturas y siglas

CARAT, Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test  
CSI, corticosteroides inhalados  
GINA, Global Initiative for Asthma

IL, interleucina  
ITE, inmunoterapia específica  
LABA, beta-agonistas de acción prolongada  
LTreg, linfocitos T reguladores

## Antecedentes

La prevalencia de enfermedades respiratorias como el asma y la rinitis alérgica se ha incrementado durante las últimas décadas, tanto en niños como en adultos; es notoria la alta prevalencia de etiología alérgica corroborada por la sensibilización ante alérgenos inhalables.<sup>1,2,3</sup>

El asma es el trastorno respiratorio crónico más frecuente en el mundo. De naturaleza heterogénea, se caracteriza por inflamación crónica de las vías aéreas y limitación variable del flujo aéreo espiratorio; causa síntomas como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, que varían a lo largo del tiempo y en intensidad. Según los síntomas y uso de medicación de rescate, se consideran tres niveles de control:

- Bien controlado.
- Parcialmente controlado.
- No controlado.

La gravedad del asma se puede evaluar acorde con el tratamiento propuesto por la Global Initiative for Asthma (GINA), de modo que asma leve es aquella que se controla con el tratamiento del paso 1 o 2, es decir, con el empleo de medicación sintomática a demanda o con tratamiento de control de baja intensidad como corticosteroides inhalados (CSI), antagonistas de los leucotrienos o cromonas. El asma moderada es la que se logra controlar con tratamiento del paso 3, como CSI + LABA (betaagonistas de acción prolongada). El asma grave requiere tratamiento del paso 4 o 5, por ejemplo, dosis altas de CSI/LABA, corticosteroides orales o anticuerpos monoclonales.<sup>4,5</sup>

La rinitis alérgica es uno de los padecimientos alérgicos con mayor prevalencia en el mundo, con gran repercusión en la calidad de vida. Los síntomas cardinales conocidos como “tétrada rinitica” son rinorrea hialina anterior o posterior, obstrucción nasal,

prurito nasal u ocular y estornudos en salva. En función de la duración de los síntomas, acorde con las guías ARIA 2008 se clasifica en:

- Intermitente, menos de cuatro días por semana o menos de cuatro semanas consecutivas en un año.
- Persistente, más de cuatro días a la semana y más de cuatro semanas consecutivas en un año.

Según la severidad de la sintomatología se clasifica en:

- Leve, cuando los síntomas no alteran el descanso ni las actividades cotidianas.
- Moderada-severa, cuando los síntomas son molestos o interfieren con las actividades cotidianas o el descanso.<sup>6,7</sup>

El abordaje diagnóstico-terapéutico del asma y la rinitis alérgica debe ser integral y multidisciplinario, abarcando tres áreas: prevención, control farmacológico de síntomas y tratamiento etiológico (inmunoterapia específica). Las medidas de control ambiental pueden ayudar a disminuir la exposición a alérgenos ambientales, mientras que la farmacoterapia con antihistamínicos, corticosteroides, broncodilatadores o antileucotrienos puede contribuir con la resolución de los síntomas, pero no alteran el curso de la enfermedad. La inmunoterapia específica (ITE) consiste en la aplicación de dosis gradualmente incrementadas de extractos alérgicos y es considerada la única medida terapéutica que tiene la capacidad de modificar el curso de la enfermedad alérgica.<sup>1,2,4,5</sup>

La era moderna de la inmunoterapia comenzó en 1911, cuando Leonard Noon describió la “vacunación contra toxinas aerogénicas”. Los síntomas de la fiebre del heno disminuían con la inoculación de extractos de pólenes, cuyo uso estaba basado en el conocimiento empírico hasta la década de 1960, momento en que el descubrimiento de la inmunoglobulina E y los avances en diversas áreas de la Inmunología dieron paso a un mejor entendimiento de la enfermedad alérgica.<sup>8,9</sup>

Investigaciones sobre las alteraciones del sistema inmune en enfermedades alérgicas han logrado grandes avances en la comprensión de los mecanismos terapéuticos de la ITE. Se sabe que en los procesos alérgicos existe disregulación entre los

perfiles de citocinas Th1 y Th2, lo cual repercute en activación de distintas líneas celulares y posteriores mecanismos efectores. Por ejemplo, en el perfil Th2 predominan la interleucina (IL) 4, principal promotor del cambio de isotipo a IgE, y la IL5, principal factor responsable del crecimiento y diferenciación de eosinófilos. En tanto, en el perfil Th1 predominan la IL2, que induce la maduración y activación de linfocitos T reguladores; la IL12, que promueve el desarrollo de perfil Th1 y suprime la proliferación de linfocitos tipo Th2; y el IFN $\alpha$ , que detiene la producción de IgE e induce la diferenciación de los linfocitos T CD4 hacia un perfil Th1, inhibiendo el desarrollo del perfil Th2.

En este sentido, se han descrito varios cambios inmunológicos debidos al uso de la inmunoterapia subcutánea. Se ha demostrado un incremento inicial de IgE específica durante los primeros meses del tratamiento, al que sigue un descenso subsecuente y gradual. También se ha observado incremento sérico de IgG específica, particularmente de las subclases IgG1 e IgG4 desde los primeros cuatro meses de uso de inmunoterapia. Inicialmente se pensó que la función de los anticuerpos IgG era bloquear la activación de mastocitos y basófilos compitiendo con la IgE por los alérgenos, pero recientemente se ha propuesto que la IgG4 puede inhibir la presentación de antígenos alérgicos mediada por CD23 a células T. La ITE induce un estado de tolerancia alérgica alterando la memoria alérgeno-específica, así como la respuesta de linfocitos T y B hacia los alérgenos con la participación de linfocitos T reguladores (LTreg) e IL10. Se sabe que la ITE logra inducir el desarrollo y activación de LTreg CD4+CD25+ productoras de IL10 con capacidad supresora, por lo que la estimulación de LTreg es considerada el evento cardinal de la inmunoterapia. De este modo, la ITE cumple una importante función en el tratamiento de la patología alérgica, modulando al sistema inmune y reduciendo gradualmente la severidad de la respuesta.<sup>2,10,11,12</sup>

Aunque actualmente se utiliza la ITE como tratamiento de múltiples entidades alérgicas, es importante tomar en cuenta que la evidencia hasta el momento respalda su uso en tres padecimientos: asma alérgica, rinitis alérgica e hipersensibilidad a himenópteros. Por otra parte, aunque se encuentran en desarrollo diversas vías de administración de inmunoterapia como la intralinfática, epicutánea o intradérmica, las únicas validadas son la subcutánea y

la sublingual; la primera se considera el estándar de oro para el tratamiento específico de los tres padecimientos mencionados.<sup>13,14</sup>

El perfil de seguridad de la ITE subcutánea ha sido evaluado en numerosos ensayos clínicos, en general se ha demostrado que este tratamiento es seguro en pacientes con rinitis alérgica y asma leve a moderada, siempre y cuando sea administrado por médicos con experiencia en inmunoterapia y capacitados para el manejo de reacciones adversas y anafilaxia.<sup>15</sup>

La ITE subcutánea ha sido evaluada de diversas maneras, utilizando instrumentos de medición clínicos como cuestionarios sobre frecuencia y severidad de los síntomas. Se ha descrito que la ITE subcutánea administrada a pacientes con rinitis alérgica o asma con sensibilización a alérgenos inhalables logra una mejoría clínica significativa, con reducción de los síntomas y del número de exacerbaciones.<sup>16,17,18</sup>

La eficacia clínica de la ITE subcutánea en pacientes con alergia respiratoria puede ser valorada con parámetros clínicos mediante el uso de cuestionarios validados, como el Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT), que permite cuantificar el control de los síntomas de rinitis, asma o ambos padecimientos. En estudios longitudinales, el CARAT demostró ser confiable y sensible al cambio en el control de los síntomas de rinitis o asma al paso del tiempo.<sup>19,20</sup>

En cuanto a la evaluación de la seguridad de la inmunoterapia, se ha utilizado el sistema de gradación de las reacciones adversas propuesto por la World Allergy Organization, que permite clasificar los efectos adversos que podrían atribuirse al uso de inmunoterapia subcutánea.

En una revisión reciente se reportó que la incidencia de reacciones adversas sistémicas fue menor a 0.2 %, mientras que un metaanálisis Cochrane que evaluó ITE subcutánea en asma alérgica encontró que la incidencia de reacciones sistémicas por paciente varía de 5 a 7 %, estimándose además que la probabilidad de reacciones casi fatales es de aproximadamente 1:1 000 000 aplicaciones.

Otra escala útil para valoración de efectos adversos asociados con inmunoterapia subcutánea es la propuesta por el método Portnoy, que otorga una puntuación de 0 a 6, asignando un valor numérico a las reacciones adversas locales y sistémicas acorde con su severidad. Se ha repor-

tado asociación significativa entre la presencia de efectos locales y la posterior aparición de efectos sistémicos, pudiendo predecir manifestaciones sistémicas tanto en la fase de inducción como en el mantenimiento, por lo que se sugiere seguimiento estrecho del paciente que manifieste algún tipo de reacción adversa.<sup>15,21,22,23</sup>

En México se cuenta con la Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia, que recopila la evidencia publicada hasta 2011 relativa al uso de dicho tratamiento. No obstante, son pocos los estudios que se han dado a la tarea de evaluar esquemas de inmunoterapia basados en las recomendaciones de la mencionada guía.<sup>23</sup>

### Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad del esquema de inmunoterapia subcutánea utilizado en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, Puebla, derivado del propuesto por la Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia para alérgenos inhalables en pacientes incidentes con diagnóstico de alergia respiratoria.

### Métodos

Estudio longitudinal, analítico, cuasiexperimental, prospectivo. Se incluyeron pacientes incidentes con edades entre cuatro y 65 años, de uno y otro sexo, durante un periodo de 10 meses, con diagnóstico reciente de asma o rinitis alérgica, con evidencia de sensibilización a aeroalérgenos mediante pruebas de punción cutánea o IgE sérica específica y que aceptaron iniciar tratamiento con inmunoterapia subcutánea, previo consentimiento informado.

La eficacia fue evaluada mediante parámetros clínicos (frecuencia y severidad de los síntomas) con CARAT y la seguridad de la inmunoterapia se determinó con la descripción de las reacciones adversas locales o sistémicas asociadas con su utilización, acorde con la escala de Portnoy.

Las mediciones se efectuaron al inicio del tratamiento con inmunoterapia, a los dos y cuatro meses de seguimiento, calculando comparación de promedios por *t* de Student, considerando un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Todos los procedimientos fueron realizados con apego a las normas éticas, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki.



## Resultados

Se incluyeron 59 pacientes, de los cuales 43 (72.9 %) fueron mujeres y 16 (27.1 %), hombres. La edad promedio fue de 27.9 años, con desviación estándar de 15.9; 23.7 % de los pacientes presentó diagnóstico de rinitis alérgica y asma, mientras que 76.3 % cursó únicamente con rinitis alérgica. El promedio de puntuación del cuestionario CARAT previo al tratamiento, a los dos y a los cuatro meses de iniciada la inmunoterapia subcutánea fue de 4.22, 9.49 y 15.41, respectivamente; al comparar la puntuación inicial con la de la última medición mediante *t* para muestras relacionadas se obtuvo un valor estadísticamente significativo ( $< 0.05$ ) (figura 1). Se reportó una incidencia global de reacciones adversas locales de 9.03 %, de las cuales 93.75 % fue grado 0 (eritema local y pápula) y 6.25 % grado 1 (pápula y eritema extendido o urticaria). El promedio de reacciones adversas locales al inicio de la inmunoterapia fue de 15.25 %, mientras que a los cuatro meses de seguimiento fue de 1.69 %. No se reportaron efectos adversos sistémicos, anafilaxia ni fatalidades.

## Discusión

El asma y la rinitis alérgica son padecimientos cuya incidencia mundial ha mostrado un importante incremento en las últimas décadas; repercuten gravemente en la calidad de vida del paciente y en costos de servicios de salud.<sup>1,2,3</sup> Hasta 80 % de los pacientes con estas patologías respiratorias presenta etiología alérgica, por lo que se ha descrito que la inmunoterapia específica es un tratamiento orientado a modificar

el curso de la enfermedad, logrando importantes cambios inmunológicos y clínicos. Sin embargo, se cuenta con pocos estudios disponibles que evalúen el tratamiento en pacientes polisensibilizados, en quienes por la propia naturaleza de su sensibilización múltiple se requiere inmunoterapia con más de un antígeno. Aunque existe claridad respecto a la prescripción de inmunoterapia con un solo antígeno, hasta el presente estudio no se contaba con documentos relativos a la implementación de la Guía Mexicana de Inmunoterapia para pacientes polisensibilizados.<sup>4,10,21</sup>

De acuerdo con los resultados obtenidos, el esquema de inmunoterapia administrado en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla demostró ser eficaz en la modificación positiva de criterios clínicos, de acuerdo con un método de evaluación validado y estandarizado como el cuestionario CARAT, implementado con anterioridad en diversos estudios.<sup>13,19,20,21</sup> Congruentemente con lo citado, la seguridad fue evaluada mediante un instrumento de medición adecuadamente caracterizado, el Portnoy, que demostró una seguridad similar a la mencionada en la literatura, en la que se ha descrito 0.6 a 30.2 % de reacciones adversas locales.<sup>24,25</sup>

Los resultados presentados son concordantes con revisiones sistemáticas previas, en las que se ha demostrado que la inmunoterapia subcutánea provee reducción importante de los datos clínicos de asma o rinitis alérgica, con cambios significativos en cuestionarios de evaluación de síntomas y con un bajo riesgo de reacciones adversas.<sup>25,26</sup>

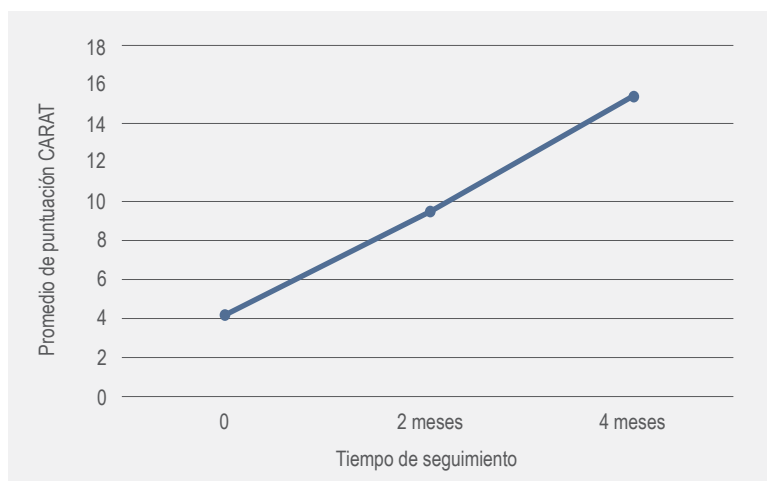


Figura 1. Eficacia de inmunoterapia subcutánea evaluada por puntuación del Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT).

## Conclusiones

El esquema de inmunoterapia subcutánea utilizado en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, derivado del propuesto por la Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmuno-

terapia, logra disminuir significativamente los síntomas de asma o rinitis de etiología alérgica, por lo que consideramos que es eficaz con un conveniente perfil de seguridad, como lo sugiere el nivel de evidencia y recomendación derivado del presente estudio.

## Referencias

1. Eifan AO, Calderón MA, Durham SR. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;13(11):1543-1556. DOI 10.1517/14712598.2013.844226
2. Roche A, Wise SK. Subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(Suppl 2):51-54. DOI: 10.1002/alr.21382
3. Moral A, Pola J, Feo F. Principales alérgenos de interior. En: Peláez A, Dávila I, editores. *Tratado de alergología.* España: Ergon; 2007.
4. 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. DOI: 10.29262/ram.v64i0.272
5. Global strategy for asthma management and prevention. EE. UU.: Global Initiative for Asthma; 2016. Disponible en: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/wmsGINA-2017-main-report-final\\_V2.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf)
6. Larenas-Linnemann D, Mayorga-Butrón JL, Sánchez-González A, Ramírez-García A, Medina-Ávalos M, Figueroa-Morales MA, et al. ARIA México 2014. Adaptación de la Guía de Práctica Clínica ARIA 2010 para México. Metodología ADAPTE. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(Supl 1):S3-S116. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/52/94>
7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63(Suppl 86):8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
8. Passalacqua G, Canonica GW. Allergen immunotherapy: history and future developments. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(1):1-12. DOI: 10.1016/j.iac.2015.08.001
9. Fitzhugh DJ, Lockey RF. History of immunotherapy: the first 100 years. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(2):149-157. DOI: 10.1016/j.iac.2011.03.003
10. Nelson H. Injection immunotherapy for inhalant allergens. En: Adkinson F, Bochner B, Burks W, Busse W, Holgate S, Lemanske R, et al., editores. *Middleton's allergy principles and practice.* EE. UU.: Elsevier; 2014.
11. Cardona R, Rojas W. Mecanismos básicos de las alergias. En: Rojas MW, Anaya CJM, Aristizabal BB, et al, editores. *Inmunología de rojas.* Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2015.
12. Martín-Muñoz M, Pineda F, Muiños T, Fontan M, Nevot S, Bosque M, et al. Changes in IL-10 and specific antibodies associated to successful dermatophagoides pteronyssinus immunotherapy in children during the first year of treatment. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(1):4-10. DOI: 10.1016/j.aller.2011.12.005
13. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo controlled, double blind, double dummy study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):288-298. DOI: 10.1159/000327566
14. Senti G, Kündig TM. Novel delivery routes for allergy immunotherapy: intralymphatic, epicutaneous, and intradermal. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(1):25-37. DOI: 10.1016/j.iac.2015.08.006
15. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: the World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):569-574. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.060

16. Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, Gunay E, Akturk H, Akkoc T, et al. Long-term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust mite–allergic children with asthma/rhinitis: a 3-year prospective randomized controlled trial. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(5):334-342. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol25issue5/3.pdf>
17. Lee JH, Kim SC, Choi H, Jung CG, Ban GaY, Shin Y, et al. Subcutaneous immunotherapy for allergic asthma in a single center of Korea: efficacy, safety and clinical response predictors. *J Korean Med Sci.* 2017;32(7):1124-1130. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.7.1124
18. Frew A, Smith H. Inmunoterapia específica de alérgeno. En: O’Hehir R, Holgate S, Sheikh A, editores. Middleton. *Alergología esencial.* México: Elsevier; 2017.
19. Azevedo P, Correia-De Sousa J, Bousquet J, Bugalho-Almeida A, Del Giacco SR, Demoly P, et al. Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT): dissemination and applications in primary care. *Prim Care Respir J.* 2013;22(1):112-126. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00012
20. Fonseca JA, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, Azevedo L, Sa-Sousa A, Branco-Ferreira M, et al. Validation of a questionnaire (CARAT10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma. *Allergy.* 2010;65(8):1042-1048. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02310.x
21. Álvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2006;61(Suppl 82):1-20. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01219\_1.x
22. Rottem M, Egbarya A. Subcutaneous immunotherapy in Northern Israel: efficacy and safety. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(9):539-543. Disponible en: <https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/92/46407.pdf>
23. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell J, Del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Estrada A, et al. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. *Rev Alerg Mex.* 2011;58(1):16-21. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-guia-mexicana-practica-clinica-inmunoterapia-X0002515111209882>
24. Caminati M, Dama AR, Djuric I, Montagni M, Schiappoli M, Ridolo E, et al. Incidence and risk factors for subcutaneous immunotherapy anaphylaxis: the optimization of safety. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(2):233-245. DOI: 10.1586/1744666X.2015.988143
25. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Chelladurai Y, Segal JB, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope.* 2014;124(3):616-627. DOI: 10.1002/lary.24295
26. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(8):CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.pub2

## Peak expiratory flow vs. spirometry for the diagnosis of asthma in adults

### Flujometría *versus* espirometría para el diagnóstico de asma en adultos

Andrea Herrera-Sánchez,<sup>1</sup> Fabián Eduardo Álvarez-Chávez,<sup>1</sup> María C. Castillo-Hernández,<sup>1</sup> Óscar Orihuela,<sup>1</sup> Gustavo Guevara-Balcázar,<sup>1</sup> María de los Ángeles Martínez-Godínez,<sup>1</sup> Baldomero González-Virla<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** The diagnosis of asthma is confirmed with a spirometry: FEV<sub>1</sub> ratio (forced expiratory volume in one second)/FVC (forced vital capacity) <80% with reversibility (FEV<sub>1</sub> >12% or 200 mL) after using salbutamol. The peak expiratory flow is cheap and easy to use; it measures the forced expiratory flow, of which reversibility > 20% suggests asthma.

**Objective:** To know the sensitivity, specificity, and the positive and negative predictive values of the flowmeter.

**Methods:** A cross-sectional, observational, comparative study. Individuals aged >18 years without contraindications for spirometry were included. They underwent spirometry and peak expiratory flow, and the ACT (Asthma Control Test) questionnaire was applied to them. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the flowmetry were calculated. ROC curve was carried out in order to know the cut-off point of greater sensitivity and specificity.

**Results:** Of 150 patients, 66% were male; the median age was 38 years. According to the guidelines of GINA 2018 (Global Initiative for Asthma); 58.7% were controlled. The sensitivity of the peak expiratory flow was 47%, and the specificity was 87%, with a positive predictive value of 54.8% and a negative predictive value of 84%. The peak expiratory flow showed higher specificity with FEV<sub>1</sub> <59%. The cut-off point of greater sensitivity and specificity was a reversibility of 8%, with an area under the curve of 0.70.

**Conclusions:** The flowmeter has got greater sensitivity in airway obstructions; it is useful when a spirometer is not available.

**Keywords:** Asthma; Peak expiratory flow; Spirometry

Este artículo debe citarse como: Herrera-Sánchez A, Álvarez-Chávez FE, Castillo-Hernández MC, Orihuela O, Guevara-Balcázar G, Martínez-Godínez MÁ, González-Virla B. Flujometría *versus* espirometría para el diagnóstico de asma en adultos. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):308-313

#### ORCID

Andrea Herrera-Sánchez, 0000-0003-1621-6976; Fabián Eduardo Álvarez-Chavez, 0000-0003-4051-6039; María C. Castillo-Hernández, 0000-0003-1192-6776; Óscar Orihuela, 0000-0001-7148-5533; Gustavo Guevara-Balcázar, 000000200504765; María de los Ángeles Martínez-Godínez, 0000000276778690; Baldomero González-Virla, 0000-0001-6924-2209

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Ciudad de México, México

Recibido: 2019-05-14  
Aceptado: 2019-07-05  
DOI: 10.29262/ram.v66i3.630

Correspondencia: Andrea Herrera-Sánchez. [dianaaherrera@outlook.com](mailto:dianaaherrera@outlook.com)



## Resumen

**Antecedentes:** El diagnóstico de asma se confirma con espirometría: VEF<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado del primer segundo)/CVF (capacidad vital forzada) < 80 %, con reversibilidad (VEF<sub>1</sub> >12 % o 200 mL) tras utilizar salbutamol. El flujómetro es barato y fácil de utilizar, mide el flujo espiratorio forzado, cuya reversibilidad > 20 % sugiere asma.

**Objetivo:** Conocer sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativo del flujómetro.

**Métodos:** Estudio transversal, observacional, comparativo. Se incluyó a individuos > 18 años sin contraindicaciones para espirometría, quienes fueron sometidos a espirometría y flujometría y se les aplicó el Asthma Control Test. Se calculó sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de la flujometría. Se realizó curva ROC para conocer el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad.

**Resultados:** De 150 pacientes, 66 % fue del sexo masculino; la mediana de edad fue de 38 años. Conforme los criterios de Global Initiative for Asthma 2018, 58.7 % estaba controlado. La sensibilidad de la flujometría fue de 47 %, la especificidad de 87 %, valor predictivo positivo de 54.8 % y negativo de 84 %. La flujometría mostró mayor especificidad con VEF<sub>1</sub> < 59 %. El punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad fue una reversibilidad de 8 %, con área bajo la curva de 0.70.

**Conclusiones:** El flujómetro tiene mayor sensibilidad en obstrucciones de vía aérea; es de utilidad cuando no se cuenta con un espirómetro.

**Palabras clave:** Asma; Pico flujo espiratorio; Espirometría

## Abreviaturas y siglas

ACT, Asthma Control Test

ATS, American Thoracic Society

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

GINA, Global Initiative for Asthma

IFN- $\gamma$ , interferón gamma

PEF, pico flujo espiratorio forzado

ROC, receiver operating characteristic

## Antecedentes

El asma se caracteriza por inflamación crónica y obstrucción variable del flujo aéreo, que puede ser total o parcialmente reversible. Clínicamente se presenta con sibilancias, disnea, opresión torácica y tos recurrente.<sup>1,2,3</sup> En México, su prevalencia varía de acuerdo con la zona geográfica; en la Ciudad México se reporta entre 6 y 7 %. El Instituto Mexicano del Seguro Social tiene una incidencia de 3.5 por cada 1000 derechohabientes.<sup>4,5,6,7</sup>

La inflamación característica está mediada principalmente por el perfil Th2, en el que IL4, IL5 e IL13 promueven la activación, migración y proliferación de eosinófilos y células cebadas para la síntesis de IgE.<sup>8</sup>

Por otra parte, el perfil Th1 (IFN- $\gamma$ , interferón gamma) activa fagocitos, producción de opsoninas y estimula la respuesta inmune celular.<sup>9</sup>

Los componentes liberados por ambos perfiles producen broncoconstricción, inflamación y engrosamiento del músculo liso.

El diagnóstico del asma es clínico y la obstrucción de la vía aérea se evalúa con una espirometría que mostrará un cociente VEF<sub>1</sub>/CVF (volumen espiratorio forzado del primer segundo/capacidad vital forzada) < 80 % con reversibilidad (aumento  $\geq$  12 % y 200 mL del VEF<sub>1</sub> después de la inhalación de 400  $\mu$ g de salbutamol).

Una vez que se obtiene dicho patrón obstructivo se procede a evaluar su gravedad mediante el VEF<sub>1</sub>, así, un VEF<sub>1</sub> > 70 % se clasifica como obstrucción leve, de 50 a 59 % moderadamente grave, de 60 a 69 % moderada y 40 a 49 % grave.<sup>10,11,12,13,14,15,16</sup>

El flujómetro es otro auxiliar diagnóstico que mide el pico flujo espiratorio forzado o máximo (PEF)

en los primeros 10 milisegundos, su principal ventaja es su portabilidad y bajo costo, sin embargo, su uso está indicado solo en ausencia de un espirómetro. El aumento del PEF > 20 % tras la aplicación de salbutamol es sugestiva de asma.<sup>17,18,19</sup>

En nuestro medio no todos los hospitales o unidades de medicina familiar cuentan con un espirómetro y pocos realizan flujometría para evaluar la obstrucción de vía aérea. Se han comparado el VEF<sub>1</sub> y PEF en pacientes con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma o en población pediátrica; los resultados han sido variables.

Nuestro estudio busca conocer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del flujómetro; los resultados apoyarán su utilización en unidades de primer nivel de atención que no cuenten con un espirómetro.

## Método

Se realizó un estudio transversal, observacional y descriptivo aprobado por el comité de ética local (R-2017 360153), en pacientes asmáticos > 18 años con previo consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes con contraindicación para espirometría y fueron eliminados aquellos con esperimotría sin calidad A de acuerdo con los criterios ATS 2005 (American Thoracic Society).

El tamaño de muestra se calculó con Biostats Calculator 2014 para muestra simple y sensibilidad de 80 % para la flujometría.

A todos los pacientes se les realizó espirometría (Microlab<sup>®</sup>), previa calibración del aparato con jeringa de 3 L, y flujometría con verificación de la funcionalidad del pistón; ambos procedimientos fueron realizados por el mismo personal certificado. La interpretación se realizó de acuerdo a los criterios ATS 2005.<sup>12,13</sup> Para evaluar el control del asma respondieron el ACT (Asthma Control Test), incluido en la Guía GINA (Global Initiative for Asthma) 2018.<sup>1,4,14</sup> Se empleó el programa SPSS versión 22 para la interpretación de los datos.

Las variables se expresaron con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a su distribución.

Se estimó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo del flujómetro. Se realizó curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para conocer el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad de la prueba.

Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo para todas las pruebas.

## Resultados

Se incluyeron 150 pacientes, 66 % (99) correspondieron al sexo masculino, la mediana de edad fue de 38 años (rango 28 a 50); 57 % (76) era casado, 47 % (71) soltero. Respecto a su grado de escolaridad, 38.7 % (58) contaba con licenciatura, 30 % (45) con bachillerato, 19.3 % (29) con secundaria, 6.7 % (10) con posgrado y 0.7 % (1) era analfabeta. La ocupación más común era ama de casa (18 %). El resto de las características basales de los pacientes se describe en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características generales de la población (n = 150)

Característica	Mediana	RIC
Edad (años)	38	28-50
Femenino	36	25-52
Masculino	38	29-49
Pico espiratorio forzado, flujometría	5.2	4-9
	n	%
Sexo		
Femenino	51	34
Masculino	99	66
Tabaquismo		
Sí	35	23.3
No	100	66
Asthma Control Test		
Controlados	88	58.7
Parcialmente controlados	37	24.7
No controlados	25	16.7
	Media	DE
Índice de masa corporal (kg/cm <sup>2</sup> )	27.4 ± 25-31	
Femenino	27.4 ± 25-29	
Masculino	27.5 ± 24-31	
VEF <sub>1</sub>	84 ± 15.9	
CVF	84 ± 14.2	
VEF <sub>1</sub> /CVF	86 ± 9.7	

RIC = rango intercuartílico 25-75, VEF<sub>1</sub> = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, CVF = capacidad vital forzada.

La sensibilidad de la flujometría fue de 47 % y la especificidad de 87 %, con un valor predictivo positivo de 54.8 % y valor predictivo negativo de 84 %. De acuerdo con el grado de obstrucción de acuerdo con el VEF<sub>1</sub>, estos valores cambiaron como se muestra en el cuadro 2.

La curva ROC mostró un área bajo la curva de 0.70,  $p = 0.00$ , IC 95 % = 0.582-0.817, siendo el punto de mayor sensibilidad y especificidad la reversibilidad de 8 % posterior al uso del broncodilatador (sensibilidad de 66 % y especificidad de 33 %) esto significa que dicha reversibilidad es la que más se acerca a los criterios espirométricos para el diagnóstico de asma. Cabe mencionar que la especificidad más alta de la prueba (72 %) se alcanza con reversibilidad de 15 %, pero con sensibilidad < 10 % (figura 1).

El coeficiente de correlación entre ambos métodos fue de 0.39, estadísticamente significativo, pero clasifica a la prueba como regular (Spearman 0.39,  $p = 0.00$ ) (figura 2).

## Discusión

La flujometría tuvo una sensibilidad de 47 % y especificidad de 87 %, con valor predictivo positivo de 54.8 % y valor predictivo negativo de 84 %, más sensible y específica en obstrucción moderada en nuestra población adulta.

Contrario a nuestros resultados, Nakaei *et al.* incluyeron a 59 niños y adolescentes asmáticos, a los que se les realizó espirometría y PEF. La sensibilidad y especificidad del PEF fue de 91 y 44 %, respectivamente.<sup>19</sup>

Pérez Padilla *et al.* incluyeron adultos con EPOC y asma en un estudio que describió que la

flujometría tiene mayor especificidad en pacientes con GOLD III-IV,<sup>20</sup> es decir, sus resultados fueron muy semejante a los nuestros; es probable que en adultos influyan otros factores como el tiempo de evolución de la enfermedad, comorbilidades y tabaquismo, que condicione que la presentación sea más parecida a EPOC.<sup>21,22,23</sup>

Eid *et al.* compararon el VEF<sub>1</sub> y FEF<sub>25-75</sub> versus PEF en 244 niños y adolescentes; 31 % de los pacientes con PEF normal tuvieron VEF<sub>1</sub> anormal, con lecturas disminuidas cuando había mayor atrapamiento aéreo.<sup>24</sup> Estos resultados también difirieron con los nuestros, en los que observamos que a mayor obstrucción —y probablemente atrapamiento aéreo— la sensibilidad y especificidad fueron mayores, no obstante, no podemos comprobar lo anterior debido a que no realizamos cálculo de volumen residual.<sup>21</sup>

Nuestro estudio muestra que la correlación de la flujometría es baja. Gautrin *et al.* evaluaron a 197 asmáticos; informaron una correlación entre PEF y VEF<sub>1</sub> de  $r = 0.83$ , con cambios de VEF<sub>1</sub> < 15 %, esta correlación puede ser baja debido a que se consideró la reversibilidad > 20 % del VEF<sub>1</sub>.<sup>25</sup>

Aunque nuestro hospital es de tercer nivel, la especialidad de alergia e inmunología clínica solo está disponible en un hospital general de zona, es decir, más de 50 % de los pacientes con asma de la zona es evaluado en nuestro hospital y no solo asma de difícil control, a pesar de lo cual es probable que hayamos caído en sesgo de referencia.

En México hay deficiencias que impactan en el control del asma, entre ellas el diagnóstico retrasado y la falta de utilización de pruebas de funcionamiento pulmonar, ya sea por falta de equipo o de personal capacitado para su realización.

Cuadro 2. Sensibilidades, especificidades y valores predictivos positivos y negativos del flujometro, de acuerdo con el grado de obstrucción del VEF<sub>1</sub>

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR+	LR-
Flujometría	47.2 %	87.7 %	54.8 %	84 %	3.84	0.6
Obstrucción						
Grado I (VEF <sub>1</sub> > 70 %)	33 %	50 %	50 %	33 %	0.67	1.33
Grado II (VEF <sub>1</sub> 59-69 %)	60 %	78 %	45 %	87 %	2.83	0.51
Grado III (VEF <sub>1</sub> 50-59 %)	50 %	97 %	66 %	94 %	16.6	0.82
Grado IV (40-49 %)	67 %	58 %	66 %	88 %	6.01	0.37

VPP =valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo, LR+ = razón de verosimilitud positiva, LR- =razón de verosimilitud negativa

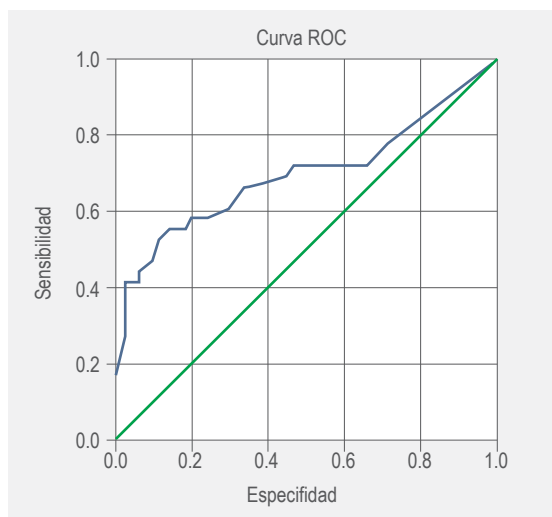


Figura 1. Curva ROC para la flujiometría. Área bajo la curva de 0.70,  $p = 0.00$ , IC 95 % = 0.582-0.817.

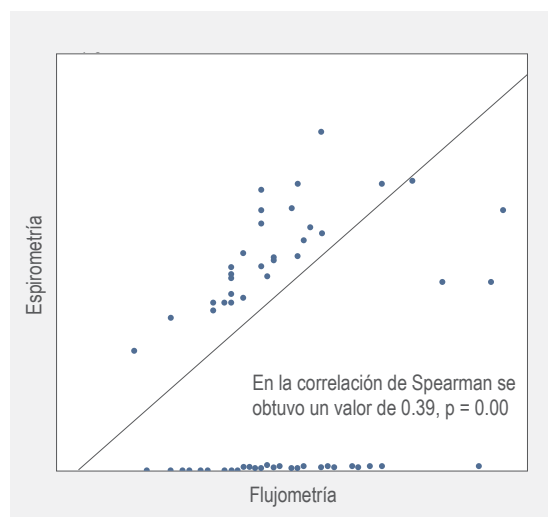


Figura 2. Correlación de Spearman (pico espiratorio forzado por espirometría versus flujiometría).

Es necesario difundir la utilidad de dichas pruebas y si no es posible contar con el estándar de oro, saber utilizar los recursos con los que disponemos.

### Conclusiones

La flujiometría tiene baja sensibilidad, pero alta especificidad en pacientes con obstrucción moderada grave. Toda unidad de primer o segundo nivel de

atención debe contar al menos con un flujiómetro en ausencia de un espirometro para evaluar la obstrucción de la vía aérea en pacientes con sospecha clínica de asma.

### Agradecimientos

A Norma Hernández Rodríguez, por el apoyo para la realización de este proyecto.

### Referencias

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. EE. UU: Global Initiative for Asthma; 2018.
2. Plaza-Moral V, Comité Ejecutivo de GEMA. GEMA (4.3). Guidelines for Asthma Management. Arch Bronconeumol. 2018;51(Supl 1):2-54. DOI: 10.1016/S0300-2896(15)32812-X
3. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. Clin Exp Allergy. 1998;28(Suppl 5):52-66-91. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1998.028s5052.x
4. 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. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2017/nts171a.pdf>
5. Solé D, Sánchez-Aranda C, Falbo-Wandalsen G. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America – short review. Asthma Res Pract. 2017;3:4. DOI: 10.1186/s40733-017-0032-3
6. Vargas-Becerra MH. Epidemiología del asma. Neumol Cir Torax. 2009;68(Supl 2):S91-S97.
7. Vargas MH, Díaz-Mejía GS, Furuya ME, Salas J, Lugo A. Trends of asthma in Mexico: an 11-year analysis in a nationwide institution. Chest. 1993;125(6):1993-1997.
8. Kawayama T, Kinoshita T, Matsunaga K, Naito Y, Sasaki J, Tominaga Y, et al. Role of regulatory T cells in airway inflammation in asthma. Kurume Med J. 2018;64(3):45-55. DOI: 10.2739/kurumemedj.MS6430001



9. Quirt J, Hildebrand K, Mazza J, Noya F, Harold K. Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):50. Disponible en: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-018-0279-0>
10. Staitieh BS, Ioachimescu OC. Interpretation of pulmonary function tests: beyond the basics. *J Investig Med.* 2017;65(2):301-310. DOI: 10.1136/jim-2016-000242
11. Pérez-Padilla R, Bouscoulet-Torre L, Vázquez-García JC, Muiño A, Márquez M, Victorina-López M, et al. Valores de referencia para la espirometría después de la inhalación de 400 µg de salbutamol. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(10):530-534. Disponible en: <https://s3.amazonaws.com/alatoldsite/images/stories/demo/pdf/departamentos/fisiopato/valorespostbd.pdf>
12. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, et al. Normativa sobre espirometría 2013. España: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; 2013. Disponible en: [http://www.hca.es/huca/web/enfermeria/html/f\\_archivos/Normativa%20Separ%20Espirometria.pdf](http://www.hca.es/huca/web/enfermeria/html/f_archivos/Normativa%20Separ%20Espirometria.pdf)
13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805
14. Benítez-Pérez RE, Torre-Bouscoulet L, Villca-Alá N, Del Río-Hidalgo RF, Pérez-Padilla R, Vázquez-García JC, et al. Espirometría: recomendaciones y procedimiento. 2006;75(2):173-190. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2016/nt162g.pdf>
15. Lefebvre Q, Vandergoten T, Derom E, Marchandise E, Liistro G. Testing spirometers: are the standard curves of the American thoracic society sufficient. *Respir Care.* 2014;59(12):1895-1904. DOI: 10.4187/respcare.02918
16. Antunes BO, De Souza HC, Gianinis HH, Passarelli-Amaro RC, Tambascio J, Gastaldi AC. Peak expiratory flow in healthy, young, non-active subjects in seated, supine, and prone postures. *Physiother Theory Pract.* 2016;32(6):489-493. DOI: 10.3109/09593985.2016.1139646
17. Dombkowski KJ, Hassan F, Wasilevich EA, Clark SJ. Spirometry use among pediatric primary care physicians. *Pediatrics.* 2010;126(4):682-687. DOI: 10.1542/peds.2010-0362
18. Ram FS, McNaughton W. Giving Asthma Support to Patients (GASP): a novel online asthma education, monitoring, assessment and management tool. *J Prim Health Care.* 2014;6(3):238-244. DOI: 10.1071/HC14238
19. Nakaie CM, Rozov T, Manissadjian. A comparative study of clinical score and lung function tests in the classification of asthma by severity of disease. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1998;53(2):68-74.
20. Pérez-Padilla R, Vollmer WM, Vázquez-García JC, Enright PL, Menezes AM, Buist AS, et al. Can a normal peak expiratory flow exclude severe chronic obstructive pulmonary disease? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(3):387-393. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3334276/>
21. Troyanov S, Ghezze H, Cartier A, Malo JL. Comparison of circadian variations using FEV1 and peak expiratory flow rates among normal and asthmatic subjects. *Thorax.* 1994;49(8):775-780. DOI: 10.1136/thx.49.8.775
22. Pesola GR, O'Donnell P, Pesola GR, Chinchilli VM, Saari AF. Peak expiratory flow in normals: comparison of the mini Wright versus spirometric predicted peak flows. *J Asthma.* 2009;46(8):845-848.
23. Kitaguchi Y, Yasuo M, Hanaoka M. Comparison of pulmonary function in patients with COPD, asthma-COPD overlap syndrome, and asthma with airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:991-997. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1
24. Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S. Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics.* 2000;105(2):354-358. DOI: 10.1542/peds.105.2.354
25. Gautrin D, D'Aquino LC, Gagnon G, Malo JL, Cartier A. Comparison between peak expiratory flow rates (PEFR) and FEV1 in the monitoring of asthmatic subjects at an outpatient clinic. *Chest.* 1994;106(5):1419-1426. DOI: 10.1378/chest.106.5.1419

## Peanut allergy among Mexican adults with allergic respiratory diseases: prevalence and clinical manifestations

### Alergia al maní en adultos mexicanos con enfermedades respiratorias alérgicas: prevalencia y manifestaciones clínicas

Dante Daniel Hernández-Colín,<sup>1</sup> Eunice Fregoso-Zúñiga,<sup>2</sup> Jaime Morales-Romero,<sup>3</sup> Tonantzin Isis Bedolla-Pulido,<sup>4</sup> Aleyda Carolina Barajas-Serrano,<sup>5</sup> Angie Bedolla-Pulido,<sup>4</sup> Martín Bedolla-Barajas<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** Peanut allergy among adults with respiratory diseases has seldom been studied within Mexico.

**Objective:** To establish the prevalence of peanut allergy among adults that have been diagnosed with either asthma or allergic rhinitis; we will also be describing the symptoms that are associated with peanut allergy.

**Methods:** We carried out a cross-sectional study through which we analyzed the corresponding data of 257 patients with allergic respiratory diseases, asthma or allergic rhinitis, all participants were 16 years of age or older, and were recruited in a consecutive manner. Peanut allergy was established by testing positive to a peanut skin-prick test; we also conducted a standard interview with each patient.

**Results:** From our sample of 257 patients, 18 tested positive to peanut sensitization, (7.0%; 95% CI = 3.9% to 10.1%); among these 18 participants, 7 were considered to be allergic to peanuts (2.7%; 95% IC: 0.7% to 4.7%). Predominant symptoms were oral, primarily affecting the pharynx and the palate, followed by swelling of the lips. When it came to respiratory discomfort, sneezing and rhinorrhea stood out, and lastly there were cutaneous symptoms. We did not detect any systemic reactions to the peanut.

**Conclusion:** In our study, peanut allergy among adults with allergic respiratory diseases is not an uncommon occurrence.

**Keywords:** Peanut allergy; Sensitization; Adults

**How to cite this article:** Hernández-Colín DD, Fregoso-Zúñiga E, Morales-Romero J, Bedolla-Pulido TI, Barajas-Serrano AC, Bedolla-Pulido A, Bedolla-Barajas M. Alergia al maní en adultos mexicanos con enfermedades respiratorias alérgicas: prevalencia y manifestaciones clínicas. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(1):314-321

#### ORCID

Dante Daniel Hernández-Colín, 0000-0002-2424-9455; Eunice Fregoso-Zúñiga, 0000-0001-8428-1302; Jaime Morales-Romero, 0000-0002-1492-1797; Tonantzin Isis Bedolla-Pulido, 0000-0002-3374-8061; Aleyda Carolina Barajas-Serrano, 0000-0002-6751-0334; Angie Bedolla-Pulido, 0000-0001-5917-0715; Martín Bedolla-Barajas, 0000-0003-4915-1582

<sup>1</sup>Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>2</sup>Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Guadalajara, Jalisco, México

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



## Resumen

**Antecedentes:** La alergia al cacahuete en adultos con enfermedades respiratorias alérgicas pocas veces ha sido estudiada en México.

**Objetivo:** Establecer la prevalencia de alergia al cacahuete en un grupo de adultos con asma o rinitis alérgica; también se describen los síntomas asociados con la alergia al cacahuete.

**Métodos:** Se realizó estudio transversal en el que analizaron los datos correspondientes a 257 pacientes con enfermedades respiratorias alérgicas, asma o rinitis alérgica, con edad igual o mayor a 16 años; los pacientes fueron reclutados consecutivamente. La alergia al cacahuete se determinó por una prueba cutánea positiva al cacahuete y a través de una entrevista estandarizada. Se estimaron intervalos de confianza (IC) a 95 % para proporciones.

**Resultados:** De los pacientes incluidos, 18 estuvieron sensibilizados al cacahuete (7.0 %, IC 95 % = 4.4-10.9), siete de ellos fueron considerados alérgicos al cacahuete, para una prevalencia de 2.7% (IC 95%: 1.2% - 5.6%). En los pacientes con alergia al cacahuete, los síntomas predominantes fueron los orales, principalmente el prurito en la faringe y en el paladar, seguidos de edema de los labios; entre las molestias respiratorias sobresalieron los estornudos y la rinorrea y, al final, los síntomas cutáneos. No se documentaron reacciones sistémicas al cacahuete.

**Conclusión:** En nuestro estudio, la alergia al cacahuete en adultos con enfermedades respiratorias alérgicas no fue infrecuente.

**Palabras clave:** Alergia al cacahuete; Sensibilización; Adultos

<sup>4</sup>Universidad de Guadalajara, Centro Universitario en Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>5</sup>Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, Guadalajara, Jalisco, México

Correspondence: Martín Bedolla Barajas. drmbedbar@gmail.com

Received: 2019-04-23

Accepted: 2019-07-21

DOI: 10.29262/ram.v66i3.619

## Background

Globally, the prevalence of allergies to foods such as the peanut has seen a substantial rise, to the point of becoming a public health issue.<sup>1</sup> Peanut allergy is amongst the main causes of deaths associated with anaphylaxis induced by foods;<sup>2,3</sup> however, there are countries where this does not appear to be a major problem.

Most patients with peanut allergy begin to manifest symptoms at an early age, and it is likely that these will persist throughout the individual's lifetime.<sup>4</sup>

In Mexico, peanut sensitization appears to be less frequent than in the United States and Europe, where it represents about 80% of food allergies.<sup>5</sup> In Latin America, a region with various emerging economies, foods such as peanuts constitute an alternative protein source, however, little is known about the peanut allergy frequency in the region.<sup>6</sup> Moreover, the vast cultural diversity, food avail-

ability, tropical and subtropical climates, as well as peanut intake tendencies, all lead to differing dietary and food preparation habits that may not be found in developed economies, all of which cause variability among peanut allergy development.<sup>7,8</sup>

In Mexico, the issue regarding peanut allergy among adults has seldom been analyzed; there is a generally held notion that food allergy is more of a problem within the pediatric population. Given these circumstances, the objectives of our study were: Firstly, to determine the prevalence of peanut allergy among a sample group with allergic respiratory diseases, and secondly, to describe the symptoms that are most frequently triggered by peanut ingestion among our sample group of patients.

## Methods

In this cross-sectional study, we included patients that reside within the metropolitan region of Guada-

lajara, Mexico, that have allergic respiratory diseases, either allergic asthma or allergic rhinitis, aged 16 years or older. These patients received allergy-related medical attention for the first time in a teaching hospital. The subjects were recruited consecutively from April 2017 to April 2018. We did not include patients with dermatographism, nor did we incorporate pregnant women, or those who were unable to suspend their antihistamine intake.

Conventionally, when a patient shows allergy sensitization to at least one of the tested aeroallergens, we proceed to apply food allergy skin-prick tests. In our study, if a peanut skin-prick test came up positive, we also interviewed the patient regarding the symptoms that he or she manifested after ingesting this particular food.

Peanut allergy was determined when there was a positive peanut allergen skin-prick test and the presence of symptoms within 2 hours of having ingested peanuts; these symptoms were identified through a standard interview conducted by two trained allergists.

Skin-prick tests were carried out by using the puncturing technique with a non-standardized commercial peanut extract (1:20 p/v; Allergomex, Ciudad de Mexico, Mexico); we used glycerin and histamine as negative and positive controls, respectively. Usually, patients are instructed to avoid medication that can interfere with skin-prick test results for at least one week prior to the test, especially antihistamines. Along with a peanut allergen, we also tested for aeroallergens with pollen from weeds (careless weed, ragweed, mugwort, lambs' quarters, sunflower, castor bean, Russian thistle, dandelion), grasses (Bermuda grass, Johnson grass, ryegrass, timothy) and trees (sweet acacia, alders, casuarina, cypress, eucalyptus tree, ash, juniper, pine, poplar, mesquite, oak, American pepper), as well as indoor allergens (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, a mix of *Blattella germanica* and *Periplaneta americana*, cat and dog fur), lastly, a mix of feathers were also tested (Allergomex, Ciudad de Mexico, Mexico). A drop of every allergen was situated over each patient's anterior forearm, subsequently; we used a standard lancet for the puncturing (Hollister-Stier®). Every patient had to wait 15 minutes before the tests could be interpreted. Based on international guidelines, a test was considered positive when the size of the wheal was  $\geq 3$ mm when compared to the negative control.<sup>9</sup>

The prevalence of peanut allergy was determined as the result of the division of the number of patients that manifested symptoms after ingesting peanuts by the entire study sample; moreover, 95% confidence intervals (95% CI) for proportions were calculated to estimate population prevalence of peanut sensitization and peanut allergy. The processing and data analyses were done with IBM SPSS® Statistics 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The license was acquired by the institution that approved this study.

This investigation was approved by the Hospital's Ethics Committee (Ethics Committee number 00166). Each patient signed a written consent form in order to be included in our study.

## Results

We analyzed the data of 257 adults with allergic respiratory diseases; exclusively with allergic rhinitis were 158, asthma without allergic rhinitis were 28 and asthma with allergic rhinitis were 72; in which the frequency for peanut sensitization ( $n = 18$ ) was 7.0% (95% CI = 3.9-10.1), the mean age for this group was  $33.7 \pm 14.2$  years; there was a greater prevalence in women than in men with a 2:1 ratio (table 1). In the peanut sensitization group, a little over 60% of the patients have allergic rhinitis. In addition to peanut sensitization, almost 80% of the patients were also sensitized to indoor dust mites or one of the tree pollens.

The prevalence of individuals with peanut allergy (7/257) was 2.7% (95% CI = 0.7-4.7). In this case, the mean age was  $27.4 \pm 11.6$  years; in total, there were six women and one man out of all the cases. Among these patients, gastro-intestinal symptoms and those around the oral area were the most predominant, such as: an itchy throat and palate, followed by swelling of the lips; among the respiratory symptoms, the most common were sneezing and rhinorrhea; cutaneous symptoms were the least prevalent (table 2).

In table 3 there is a detailed list of clinical characteristics for patients with peanut allergy. All seven patients had allergic rhinitis, one of which had asthma; all were sensitized to tree pollens. The median wheal size of peanut skin prick test was 4 mm.

## Discussion

One of our most notable findings was a peanut allergy prevalence of 2.7% among adults with respiratory

diseases; additionally, itchiness of throat and palatine stood out, among digestive symptoms associated with this problem.

Although the growing peanut allergy prevalence is well documented, the cultural differences between developed and emerging countries might be factors that contribute to the variation of this specific allergy. Up until a few years ago in The United Kingdom, parents had been advised not to introduce peanuts into the diet of their children until they were 3 years of age, interestingly, the Jewish population did not apply this restriction, a circumstance which led to a reduced peanut allergy prevalence.<sup>10,11</sup> Studies in France regarding the growing prevalence of this sensitization have found that ingesting peanuts while pregnant, breastfeeding, and at the age during which a complimentary diet is introduced to nursing infants were the cause of increased peanut allergy prevalence.<sup>12</sup>

Within the Asian continent, peanut allergy prevalence is not very common, in Korea, Singapore, and the Philippines, its frequency ranges from 0.4 to 1.1 % among children;<sup>13</sup> conversely, in countries such as The United Kingdom, Canada, The United States of America, and Australia the prevalence is almost twice as high; in fact, western countries have doubled their peanut allergy prevalence in the last two decades.<sup>14</sup>

When trying to evaluate the possible causes that would lead to a difference in peanut allergy prevalence between Asian and Western countries, it has been suggested that early exposure to cooked or boiled peanut in baby food, may help develop a tolerance to it,<sup>13</sup> furthermore, it has been noted that ingesting roasted peanuts increases allergenicity.<sup>15</sup> Other aspects that play a role in this matter are genetic variability and microbial exposure in migrant populations, as these tend to modulate intestinal immunity and build a tolerance.<sup>16</sup> Interestingly, in countries where the peanut allergy frequency is higher, mutations have been found in the gene that codes filaggrin, which causes a higher environmental exposure to the peanut protein as a result of the deficient cutaneous barrier, thus, it increases the likelihood of developing allergy to this food.<sup>17</sup> On the other hand, in Singapore the study showed that regardless of an individual's ethnic background, patients born in Asia were at a lower risk for developing a peanut allergy than those born in Western countries.<sup>17</sup> The

Table 1. Characteristics of the population with peanut sensitization (n = 18)

Age in years ( mean ± SD)	33.7 ± 14.2	
	n	%
<b>Sex</b>		
Female	12	66.7
Male	6	33.3
<b>Allergic disease</b>		
Allergic rhinitis	11	61.1
Asthma + allergic rhinitis	4	22.2
Asthma	3	16.7
<b>Allergic sensitization</b>		
House dust mite	14	77.8
Tree pollens	14	77.8
Weed pollens	11	61.1
Grass pollens	11	61.1
Cockroach (mix)	10	55.6
Fungi	7	38.9
Cat	6	33.5
Dog	4	22.2
Feathers (mix)	2	11.1

SD = standard deviation.

data from Asia and Africa have shown that peanut allergy is less prevalent in countries with emerging economies, in contrast to developed nations, where there is a higher frequency.<sup>18,19</sup> These studies have also reported varying genetics within the population, concluding that peanut allergy may be linked to a microbial exposure and the environment.<sup>20,21</sup>

Previous studies in Mexico were carried out among children with allergic diseases, where it was observed that peanut allergy prevalence was at 3.3%.<sup>5</sup> In our country, there are limited studies that have looked into the risk factors associated with peanut allergy; primarily, exposure and sensitization to pollens, oral allergy syndrome, job occupations, and contact with food proteins through direct skin contact, soaps or body lotions.<sup>22</sup> In our analysis, sensitization to tree pollens, especially the oak, mesquite and alder pollens, was present in almost 80% of the patients. It seems that peanut allergy prevalence is likely triggered by a reactive pollen mixture, especially mixtures found in grasses.<sup>23,24</sup> Recently, it

Table 2. Symptom frequency among adults with peanut allergy (n = 7)

Symptoms	n	%
Intestinal	7	100.0
Oral	6	85.7
Itchy throat	5	72.3
Itchy palate	3	42.8
Swollen lips	2	28.6
Itchy lips	2	28.6
Itchy tongue	1	14.3
Sialorrhea	1	14.3
Lower Intestinal	1	14.3
Abdominal pain	1	14.3
Abdominal distention	1	14.3
Respiratory	2	28.6
Sneezing	1	14.3
Rhinorrhea	1	14.3
Cutaneous	1	14.3
Itchy skin	1	14.3
Hives	1	14.3
Swollen body parts	1	14.3

was noted that adolescents and adults with peanut allergy also had a 50% rate of birch sensitization.<sup>25</sup> It would seem that the similarity found in the peanut proteins and the pollen allergens that come from the oak, mesquite and alder trees, which have caused sensitization in our patients, belong to the profilines family,<sup>24</sup> and these are capable of triggering a cross-reactivity and cause peanut allergy.

Notably, we also found a predominance of oral symptoms in patients with asthma and allergic rhinitis; these are similar to the results in another Mexican investigation, where the most frequent allergic disease related to oral allergy syndrome was allergic rhinitis. However, in said study, the foods with the greatest relationship to oral allergy syndrome were fruits.<sup>26</sup> In our study, we found no predominance for systemic peanut allergy symptoms; in fact, in North America the peanut is the food that causes the greatest number of anaphylactic fatalities, both in adolescents and in young adults.<sup>27</sup> Other studies focused on the clinical evolution and the severity of peanut allergy have shown that those proteins found in peanuts, that have a greater thermal stability and

greater resistance to the gastric proteolytic enzymes, also have a greater allergenic capacity, such is the case for Ara h 2 and Ara h 9.<sup>28</sup> When we compare studies regarding clinical variability of peanut allergy and its association with different sensitizations to food proteins, it has been proven that North American patients with peanut allergy primarily have an Ara h 2 sensitization. The opposite, that is, a Ara h 5 and Ara h 8 sensitization occurs in Northern Europe (Sweden, Denmark, Germany). In contrast, Mediterranean patients in countries such as Spain and India have peanut allergy with Ara h 9 sensitization. It has been noted that patients with peanut allergy that also have oral allergy syndrome, are sensitized to Ara h 5 and Ara h 8.<sup>29</sup> Given that in our sample of patients with peanut allergy tended to manifest oral symptoms, we can infer that these were Ara h 5 or Ara h 8 sensitizations. We can also discard that their allergic problem began throughout the later stages of life because there were no documented systemic reactions.

It is known that only 20% of peanut allergy cases will be resolved at school age, especially those that show mild to moderate reactions and do not manifest other allergic reactions.<sup>28</sup> The primary treatment for patients with peanut allergy is to avoid exposure to it, although we know that it can be difficult since the peanut can be hidden in many food products, thus, there is a high risk for accidental exposure to those that suffer from the allergy.<sup>29</sup> Therefore, those patients with persistent oral symptoms that are constantly exposed might develop systemic symptoms in the future.<sup>30-32</sup>

Interventions with impact on public health to prevent peanut allergy, such as early diagnosis, could reduce direct costs for medical attention and indirect costs for improving the quality of life.<sup>33,34</sup>

Due to the design of our study all variables were measured simultaneously; as a result, we were unable to effectively determine which patients developed anaphylactic reactions; although based on our interviews, none of them did. An additional limitation to our results was that we could not do oral food challenge tests, in order to confirm the allergic diagnosis. Furthermore, we did not estimate the average peanut consumption intake prior to the onset of symptoms associated with peanut ingestion, as these patients did not have medical records at our hospital.

Selection bias should always be considered when using a diagnostic test. For example, if we had used a

Table 3. Characteristics of patients with peanut allergy

Cases	1	2	3	4	5	6	7
Sex	F	M	F	F	F	F	F
Age in years	21	26	25	20	30	52	18
Asthma	-	-	-	-	-	-	-
Allergic rhinitis	-	+	+	+	+	+	+
Asthma + allergic rhinitis	+	-	-	-	-	-	-
Symptoms							
Respiratory	+	+	-	-	-	-	-
Cutaneous	-	-	-	-	-	-	+
Lower intestinal	-	-	-	-	-	+	+
Oral	+	+	+	+	+	-	-
Skin-prick test							
House dust mites	+	+	+	+	-	+	+
Cockroach	+	-	+	+	+	-	+
Cat	+	-	+	-	+	-	-
Dog	-	-	+	-	-	-	-
Trees	+	+	+	+	+	+	+
Weed	-	-	+	+	+	-	-
Grass	-	+	+	-	+	-	+
Fungi	-	-	-	-	+	+	+
Peanut, wheal size (mm)	3	5	4	3	4	3	4

F = female, M = male.

questionnaire about allergy symptoms after ingestion of peanuts, it is possible that patients could overestimate or underestimate their symptoms, so the prevalence would be erroneously calculated. In contrast, the skin prick test used in this study has been shown to be a test with high discrimination capacity, with an area under the curve of over 90% according to the receiver operating curves.<sup>35</sup> In clinical practice this test has proved

very useful since a size of the wheal greater than 1 mm has a sensitivity of 100%, but a size of the wheal greater than 5 mm has a specificity of 100%.

In closing, there are a considerable number of patients with allergic asthma or rhinitis that are also sensitized to the peanut; among them, almost 40% manifested symptoms, primarily oral symptoms that were linked to peanut ingestion.

## References

1. Tham EH, Leung DYM. how different parts of the world provide new insights into food allergy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(4):290-299. DOI: 10.4168/aaair.2018.10.4.290
2. Samady W, Trainor J, Smith B, Gupta R. Food-induced Anaphylaxis in Infants and Children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(3):360-365. DOI: 10.1016/j.anai.2018.05.025
3. Katz Y. Food allergy epidemic: can we reverse the trend? *Isr Med Assoc J.* 2012;14(1):5-6. Available in: <https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/38/19313.pdf>
4. Togias A, Cooper SF, Acebal ML, Assa'ad A, Baker JR, Beck LA, et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: report of the National Institute of Allergy and Infectious

- Diseases sponsored expert panel. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):1. DOI: 10.1186/s40413-016-0137-9
5. Bedolla-Barajas M, Valdez-López F, Alcalá-Padilla M, Bedolla-Pulido TI, Rivera-Mejia V, Morales-Romero J. Prevalence and factors associated to peanut allergy in Mexican school children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(1):69-76. DOI: 10.1016/j.aller.2016.04.013
  6. Sánchez J, Sánchez A. Epidemiology of food allergy in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(2):185-195. DOI: 10.1016/j.aller.2013.07.001
  7. Walker MT, Green JE, Ferrie RP, Queener AM, Kaplan MH, Cook-Mills JM. Mechanism for initiation of food allergy: dependence on skin barrier mutations and environmental allergen costimulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1711-1725. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.003
  8. Foong RX, Brough H. The role of environmental exposure to peanut in the development of clinical allergy to peanut. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(10):1232-1238. DOI: 10.1111/cea.12992
  9. Van Kampen V, De Blay F, Folletti I, et al. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy.* 2013;68(5):580-584. DOI: 10.1111/all.12120
  10. Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, Dharmage SC, Wake M, Ponsonby AL, et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: Health Nuts age 4 year follow up. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):145-153. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.019
  11. Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, Peters RL, Ponsonby AL, Koplin JJ. Asian children living in Australia have a different profile of allergy and anaphylaxis than Australian-born children: a State-wide survey. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(10):1317-1324. DOI: 10.1111/cea.13235
  12. Husain Z, Schwartz RA. Peanut allergy: an increasingly common life-threatening disorder. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(1):136-143. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.02.031
  13. Lee AJ, Thalayasingam M, Lee BW. Food allergy in Asia: how does it compare? *Asia Pac Allergy.* 2013;3(1):3-14. DOI: 10.5415/apallergy.2013.3.1.3
  14. Dunlop JH, Keet CA. Epidemiology of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(1):13-25. DOI: 10.1016/j.iac.2017.09.002
  15. Cabanillas B, Novak N. Effects of daily food processing on allergenicity. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(1):31-42. DOI: 10.1080/10408398.2017.1356264
  16. Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, Campbell D, Chan E, Muraro A, et al. Consensus communication on early peanut introduction and prevention of peanut allergy in high-risk infants. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(2):87-90. DOI: 10.1016/j.anai.2015.06.001
  17. Asai Y, Eslami A, Van Ginkel CD, Akhbari L, Wan M, Ellis G, et al. Genome-wide association study and meta-analysis in multiple populations identifies new loci for peanut allergy and establishes C11orf30/EMSY as a genetic risk factor for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):991-1001. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.015
  18. Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):3-13. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.048
  19. Gray CL, Levin ME, Du Toit G. Which test is best for diagnosing peanut allergy in South African children with atopic dermatitis? *S Afr Med J.* 2016;106(2):214-220. DOI: 10.7196/SAMJ.2016.v106i2.10125
  20. Tham EH, Shek LP, Van Bever HP, Vichyanond P, Ebisawa M, Wong GW, et al. Early introduction of allergenic foods for the prevention of food allergy from an Asian perspective-an Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiratory & Immunology (APAPARI) consensus statement. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(1):18-27. DOI: 10.1111/pai.12820
  21. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax.* 2000;55(Suppl 1):S2-S10. DOI: 10.1136/thorax.55.suppl\_1.s2
  22. Iweala OI, Choudhary SK, Commins SP. Food allergy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(5):17. DOI: 10.1007/s11894-018-0624-y
  23. Kazatsky AM, Wood RA. Classification of Food Allergens and Cross-Reactivity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016; 16:22.



24. Park KH, Son YW, Lee SC, Jeong K, Sim da DW, Park HJ, et al. Clinical significance of component allergens in fagales pollen sensitized peanut allergy in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(6):505-511. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.6.505
25. Valcour A, Jones JE, Lidholm J, Borres MP, Hamilton RG. Sensitization profiles to peanut allergens across the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(3):262-266. DOI: 10.1016/j.anai.2017.06.021
26. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Ortiz-Miramontes LR, Jáuregui-Franco RO. Frequency and clinical features of the oral allergy syndrome in Mexican Adults with nasal pollinosis. *Rev Alerg Mex.* 2013;60(1):17-25.
27. Bartnikas LM, Huffajer MF, Sheehan WJ, Kanchongkittiphon W, Pretty CR, Leibowitz R, et al. Impact of school peanut free policies on epinephrine administration. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):465-473. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.040
28. Moreno MA. Guidelines to help prevent peanut allergy. *JAMA Pediatr.* 2017;171(1):100. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.3085
29. Leickly FE, Klopfer KM, Slaven JE, Vitalpur G. Peanut allergy: an epidemiologic analysis of a large database. *J Pediatr.* 2018;192:223-228. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.09.026
30. Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, Camacho-Peña AS, González-García E, Morales-Romero J. Food hypersensitivity in Mexican adults at 18 to 50 years of age: a questionnaire survey. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6(6):511-516. DOI: 10.4168/aaair.2014.6.6.511
31. Thong BY, Arulanandam S, Tan SC, Tan TC, Chan GY, Tan JW, et al. Shellfish/crustacean oral allergy syndrome among national service pre-enlistees in Singapore. *Asia Pac Allergy.* 2018;8(2):e18. DOI: 10.5415/apallergy.2018.8.e18
32. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 3):1601-1608. Available in: [https://pediatrics.aappublications.org/content/111/Supplement\\_3/1601.long](https://pediatrics.aappublications.org/content/111/Supplement_3/1601.long)
33. Wassenberg J, Cochard MM, Dunngalvin A, Ballabeni P, Flokstra-De Blok BM, Newman CJ, et al. Parent perceived quality of life is age-dependent in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(5):412-419. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2012.01310.x
34. Patel DR, Upton JEM, Wang J, Harada L, Guffey D, Minard CG, et al. Quality of life for parents of children with food allergy in peanut-restricted versus peanut-free schools in the United States and Canada. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):671-673. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.08.013
35. Simms E, Foster G, Arias K, Larché M, Freitag T, Walker T, et al. Prediction of clinical peanut allergy status among children in Hamilton, Ontario using chart review data collected during 2012-2015. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017;13:10. DOI: 10.1186/s13223-017-0179-8

## Allergy to vegetables belonging to the Solanaceae family

### Alergia a vegetales pertenecientes a la familia de las solanáceas

Margarita Tomás-Pérez,<sup>1</sup> Irene Hernández-Martín,<sup>1</sup> Isabel Fernández de Alba-Porcel,<sup>2</sup> María Jesús Pagola,<sup>1</sup> Pedro Carretero,<sup>2</sup> Javier Domínguez-Ortega,<sup>1</sup> María Magdalena Lluch-Bernal,<sup>1</sup> María Luisa Caballero,<sup>1</sup> Santiago Quirce<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** Although cross-reactivity with other plant-based foods and latex has been described, allergies to potatoes and tomatoes are uncommon.

**Objective:** To study the different sensitization patterns in patients who are allergic to potatoes and/or tomatoes.

**Methods:** Skin prick tests were carried out with fresh foods and extracts, specific IgE determination and allergen detection by SDS-PAGE and IgE-Immunoblotting with both raw and heated potato and tomato extracts.

**Results:** In 10 patients, two thermostable allergens to potato extract were detected; the first one with a molecular weight that is compatible with Sola t 1 (43 kDa, patatin) and the second one with a molecular weight of 14-22 kDa, which could correspond to the allergens Sola t 4 (16 kDa) and Sola t 2 and Sola t 3 (21 kDa); in two patients who are allergic to potatoes and two patients who are allergic to tomatoes, a thermostable allergen that is compatible to Sola l 2 (50 kDa) was detected. The patient had presented oral allergy syndrome with some types of potatoes and showed higher IgE reactivity to two thermostable potato allergens.

**Conclusions:** The allergen sensitization patterns were similar in all the patients that had been studied, regardless of the symptoms. A new allergen involved in the allergy to solanaceae plants has been detected.

**Keywords:** Allergy; Potato allergy; Tomato allergy; IgE immunoblotting; Solanaceae

Este artículo debe citarse como: Tomás-Pérez M, Hernández-Martín I, Fernández de Alba-Porcel I, Pagola MJ, Carretero P, Domínguez-Ortega J, Lluch-Bernal MM, Caballero ML, Quirce S. Alergia a vegetales pertenecientes a la familia de las solanáceas. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):322-328

#### ORCID

Margarita Tomás-Pérez, 0000-0002-6816-3880; Irene Hernández-Martín, 0000-0001-9620-0485; Isabel Fernández de Alba-Porcel, 0000-0003-0890-0196; María Jesús Pagola, 0000-0001-9068-0406; Pedro Carretero, 0000-0001-9891-0376; Javier Domínguez-Ortega, 0000-0002-5397-2327; María Magdalena Lluch-Bernal, 0000-0002-5815-5211; María Luisa Caballero, 0000-0002-9207-6445; Santiago Quirce, 0000-0001-8086-0921

<sup>1</sup>Hospital La Paz, Servicio de Alergia, Madrid, España.

<sup>2</sup>Hospital Universitario de Burgos, Servicio de Alergia, Burgos, España.

Correspondencia: Margarita Tomás-Pérez.  
margui.tomas@gmail.com

Recibido: 2019-03-26  
Aceptado: 2019-08-08  
DOI: 10.29262/ram.v66i3.608



## Resumen

**Antecedentes:** Aunque se ha descrito reactividad cruzada con alimentos vegetales y látex, la alergia a la papa y al tomate es infrecuente.

**Objetivo:** Estudiar los diferentes patrones de sensibilización en pacientes alérgicos a la patata o tomate.

**Métodos:** Se realizaron pruebas de punción cutánea con extractos y alimentos frescos, determinación de IgE específica y detección de alérgenos mediante SDS-PAGE e IgE-Immunoblotting con extractos de patata y tomate crudos y calientes.

**Resultados:** En 10 pacientes se detectaron alérgenos termoestables a extracto de patata, uno de peso molecular compatible con Sola t 1 (43 kDa, patatina) y otro de 14-22 kDa que podría corresponder a los alérgenos Sola t 4 (16 kDa), Sola t 2 y Sola t 3 (21 kDa); en dos pacientes alérgicos a la patata y dos alérgicos al tomate se detectó un alérgeno termoestable de aproximadamente 42 kDa. En un paciente alérgico al tomate se detectó un alérgeno termoestable compatible con Sola l 2 (50 kDa); había presentado síndrome de alergia oral con algunos tipos de patatas y mostró mayor reactividad IgE a dos alérgenos termoestables de la patata.

**Conclusiones:** Los patrones de sensibilización a los alérgenos fueron similares en los pacientes, independientemente de los síntomas. Se ha detectado un nuevo alérgeno implicado en la alergia a las solanáceas.

**Palabras clave:** Alergia; Alergia a patata; Alergia a tomate; Inmunodetección IgE; Solanáceas

## Abreviaturas y siglas

PC, prueba cutánea

SAO, síndrome de alergia oral

## Antecedentes

Las solanáceas son una familia de plantas con flores cuyo género más importante es el *Solanum*, al que pertenecen la patata (*Solanum tuberosum*) y el tomate (*Solanum lycopersicum*). Aunque estos alimentos son muy consumidos en el mundo, las reacciones alérgicas causadas por ellos son inusuales.

La manifestación clínica más frecuente de alergia a estos alimentos es el síndrome de alergia oral (SAO) en pacientes que también tienen alergia al polen. Se han descrito otras manifestaciones en adultos y niños como síntomas respiratorios, dermatitis de contacto o anafilaxia.<sup>1</sup> Además, los pacientes sensibilizados a la patata pueden sufrir reacciones mediadas por IgE al manipular patata cruda, mostrando afectación respiratoria o cutánea aunque toleren la patata cocida.<sup>2</sup> La ingestión de patata cocida puede desencadenar reacciones inmediatas y tardías que pueden ser graves.<sup>3</sup>

En cuanto a la alergia al tomate, la presentación clínica más frecuente es el SAO causado por el to-

mate crudo, pero se han reportado manifestaciones más severas como la anafilaxia.<sup>4</sup>

Las reacciones de hipersensibilidad debidas a alérgenos por reacción cruzada son frecuentes en pacientes alérgicos. En cuanto a las solanáceas destacan las reacciones cruzadas entre alérgenos de patata, tomate y otras fuentes vegetales, como pólenes o látex.<sup>5</sup> Las proteínas denominadas profilinas, PR-10 y LTP están implicadas en la reactividad cruzada entre hortalizas y pacientes sensibilizados a pólenes. Se han identificado pacientes con diferentes síntomas cuando ingieren tomate o patata, pero los resultados de las pruebas de alergia en la práctica clínica habitual no permiten identificar patrones específicos de sensibilización relacionados con la sintomatología.

El objetivo de este estudio fue obtener una representación gráfica de la sensibilización de población de pacientes alérgicos a la patata y el tomate, proporcionando información sobre los alérgenos implicados en los síntomas clínicos de cada paciente, con la finalidad de determinar si los patrones de

sensibilización se correlacionan con las diferentes presentaciones clínicas.

## Métodos

Estudio descriptivo, observacional y prospectivo en pacientes diagnosticados de alergia a la patata o tomate en el Servicio de Alergia del Hospital La Paz, Madrid, España. Este estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital (número PI-3075) y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

Los pacientes fueron seleccionados por conveniencia conforme llegaron a la consulta durante un año. El criterio de inclusión fue el diagnóstico de alergia a la patata o al tomate mediante prueba de punción cutánea (PC) o determinación de IgE específica (Immunocap), después de que los pacientes firmaran el consentimiento informado del estudio. Los criterios de exclusión fueron no determinación objetiva de alergia a la patata o tomate, rechazo a participar en el estudio o no firmar el consentimiento informado.

El estudio alergológico incluyó PC con extractos comerciales de patata y tomate (Allustal 1000 IC/mL y ALK-Abelló 1:20 w/v, respectivamente) y con patata y tomate crudos o cocidos. Los resultados se consideraron positivos si el diámetro de la pápula obtenida era de al menos 3 mm mayor que el producido por el control negativo. La IgE total y la IgE específica fueron determinadas por Immunocap. Se realizó IgE-Immunoblot y ensayo de inhibición de inmunotransferencia IgE.

## Resultados

Se incluyeron 10 pacientes entre 14 y 59 años de edad. Nueve presentaban antecedentes de alergia (cinco rinoconjuntivitis/asma causada por el pólen, cinco alergia a frutos secos o frutas y uno hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos). Los datos clínicos y los resultados del estudio alergológico se resumen en los cuadros 1 y 2.

Por IgE-Immunoblot se detectaron dos alérgenos termoestables del extracto de patata (figura 1), uno con un peso molecular de alrededor de 42 kDa, compatible con Sola t 1 (43 kDa, patatina) y otro con un rango de 14 a 22 kDa, compatible con los alérgenos Sola t 4 (16 kDa), Sola t 2 y Sola t 3 (21 kDa).

En cuanto al extracto de tomate, en dos pacientes alérgicos a la patata (números 5 y 7) y dos al

tomate (números 8 y 9) se observó débil detección de un alérgeno termoestable de aproximadamente 42 kDa, no descrito anteriormente en la base de datos de alérgenos ([www.allergen.org](http://www.allergen.org)). Finalmente, un paciente alérgico al tomate (número 10) mostró un alérgeno termoestable de aproximadamente 51 kDa, que puede corresponder a Sola l 2 (50 kDa). Este paciente había presentado manifestaciones clínicas de SAO con algunos tipos de patata y mostró la mayor reactividad IgE a los dos alérgenos termoestables de la patata citados.

Para estudiar una posible reactividad cruzada entre alérgenos de la patata y el tomate se realizó un ensayo de inhibición de IgE-Immunoblot con el suero del paciente 10. El resultado fue que la reactividad de IgE al alérgeno de 51 kDa del extracto de tomate fue completamente inhibida por el extracto de patata (figura 2).

## Discusión

El diagnóstico de la alergia a la patata o al tomate se basa normalmente en una historia clínica detallada y en los resultados de las PC y de las determinaciones específicas de IgE. En algunos casos es necesario realizar pruebas de provocación con el alimento, lo que puede conllevar un riesgo potencial para los pacientes.

El IgE-Immunoblot es útil para identificar los alérgenos implicados en las reacciones alérgicas, proporcionando patrones de sensibilización para un diagnóstico más preciso, y hace posible la identificación de reactividad cruzada. En nuestro estudio determinamos el patrón de sensibilización de cada paciente con el fin de establecer una posible correlación con los síntomas. El patrón de alérgenos detectados fue similar en los pacientes estudiados, independientemente de las presentaciones clínicas o su gravedad.

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio tuvieron reacciones alérgicas con la ingesta de patata, generalmente cruda. Presentaban síntomas de rinoconjuntivitis y picor en la piel al manipular patatas crudas, urticaria o angioedema. Estos síntomas coinciden con los descritos anteriormente.<sup>6,7,8</sup> Dos pacientes sin síntomas con la patata tuvieron las reacciones más graves con el tomate (pacientes 8 y 9). Solo un paciente tuvo SAO con patata cocida y cruda. Los síntomas de SAO también fueron los más frecuentes entre los pacientes con alergia al tomate.

Cuadro 1. Características clínicas de 10 pacientes estudiados diagnosticados con alergia a la patata o al tomate

Paciente	Sexo	Edad	Síntomas		Crudo/ cocinado	Punción cutánea patata (mm)		Punción cutánea tomate (mm)	
			Patata	Tomate		Extracto	Alimento	Extracto	Alimento
1	F	57	Rinoconjuntivitis y prurito en manos	No	Patata cruda	5 × 5	NR	—	NR
2	F	28	Prurito de manos	SAO	Patata y tomate crudos	NR	3 × 3	NR	3 × 4
3	F	34	Urticaria	No	Patata cruda	7 × 7	NR	7 × 7	NR
4	F	33	Angioedema de labios	SAO	Patata cocinada/ tomate crudo	NR	7 × 7	NR	5 × 5
5	F	59	Estornudos y prurito de manos	No	Patata cruda	NR	>3 × 3*	3 × 3*	NR
6	M	39	Prurito de manos, dolor abdominal, diarrea y rash (anafilaxia)	No	Patata cruda y cocinada	> 3 × 3*	NR	—	NR
7	F	45	Rinoconjuntivitis, prurito cutáneo y angioedema	No	Patata cruda	NR	8 × 7	—	NR
8	F	35	No	Dolor abdominal	Tomate crudo y cocinado	—	NR	3 × 4	NR
9	F	24	No	Urticaria, disfonía y angioedema oral (anafilaxia)	Tomate crudo	—	NR	4 × 4	3 × 3
10	M	14	SAO	SAO	Patata cocinada/ tomate crudo	NR	NR	10 × 6	NR

\*La induración de la prueba cutánea no está especificada en la historia clínica (> 3 mm).  
F = femenino, M = masculino, NR = no realizado, SAO = síndrome de alergia oral.

Las reacciones al consumo de tomate también son inusuales. El síntoma más frecuente es el SAO con tomate crudo, que se asocia con la hipersensibilidad a la profilina. El SAO fue también el síntoma más frecuentemente observado en nuestros pacientes, sin embargo, en ninguno se detectó profilina (14 kDa) en el IgE-Immuno blot y solo en dos en las pruebas de punción cutánea. Adicionalmente, se describen los casos de un paciente con anafilaxia por ingestión de tomate cocido y otro con dolor abdominal. Los pacientes parecen tener reacciones más

graves con el tomate, aunque las IgE específicas al tomate y la patata fueron bajas. El paciente 10, que presentaba SAO con patata y tomate, presentó la IgE específica más alta.

Es frecuente encontrar fenómenos de reactividad cruzada entre diferentes alimentos vegetales y alérgenos del pólen o del látex. La patata es uno de los alimentos implicados en el síndrome látex-frutas<sup>9</sup> y también está relacionada con la reacción cruzada con otros alérgenos importantes como el abedul y el pólen de gramíneas.<sup>10</sup> En nuestro estudio, la mi-

Cuadro 2. Características clínicas de 10 pacientes diagnosticados con alergia a la patata o al tomate							
Paciente	Sexo	Edad	IgE total (kU/L)	IgE patata (kU/L)	IgE tomate (kU/L)	Profilina/LTP/látex	Sensibilización a pólenes
1	F	57	280	2.79	0.1	-/NR/-	Sí
2	F	28	674	3.28	2.26	7 × 5/-/-	Sí
3	F	34	168	0.7	0.79	-/-/-	Sí
4	F	33	144	1.74	1.64	-/-/-	Sí
5	F	59	159	4.89	0.42	-/-/NR	Sí
6	M	39	344	6.05	0.11	NR/NR/-	No
7	F	45	244	0.37	0.48	-/3 × 3(*)/-	Sí
8	F	35	51,7	0.41	1.09	NR/NR/NR	Sí
9	F	24	79	0.17	3.51	5 × 5/7 × 7/NR	Sí
10	M	14	336	10.4	30.3	-/3 × 3(*)/NR	No

\*La induración de la prueba cutánea no está especificada en la historia clínica (> 3 mm).  
F = femenino, M = masculino, NR = no realizado, SAO = síndrome de alergia oral.

tad de los pacientes eran alérgicos al pólen y 40 % (4/10) a otros vegetales. En ninguno se observó sensibilización al látex, a diferencia de los resultados de otros estudios.<sup>5</sup> Además, nuestros pacientes estaban sensibilizados a la patata y al tomate, pero no siempre mostraban síntomas con ambos alimentos.

El alérgeno patatina (Sola t 1), detectado en todos los pacientes, podría ser la causa de la reactividad cruzada entre la patata y el tomate. Cabe destacar que dos pacientes alérgicos a la patata y dos al tomate presentaron un alérgeno no descrito anteriormente. Por último, el paciente con mayor intensidad

en la detección de los dos alérgenos de la patata citados y con la mayor IgE para patata y tomate presentó síntomas leves (SAO) únicamente con la ingesta de patata. En el cuadro 3 se muestran los alérgenos descritos de patata y tomate ([www.allergen.org](http://www.allergen.org)).

En cuanto a la alergia al tomate, los alérgenos implicados en los fenómenos de reactividad cruzada son Sola l 1 (14 kDa, profilina), Sola l 3 (9 kDa, LTP) y Sola l 4 (17 kDa, proteína PR-10 homóloga al principal alérgeno del pólen de abedul Bet v 1), alérgenos no detectados en los pacientes. Además, han sido descritos otros alérgenos como nsLTP

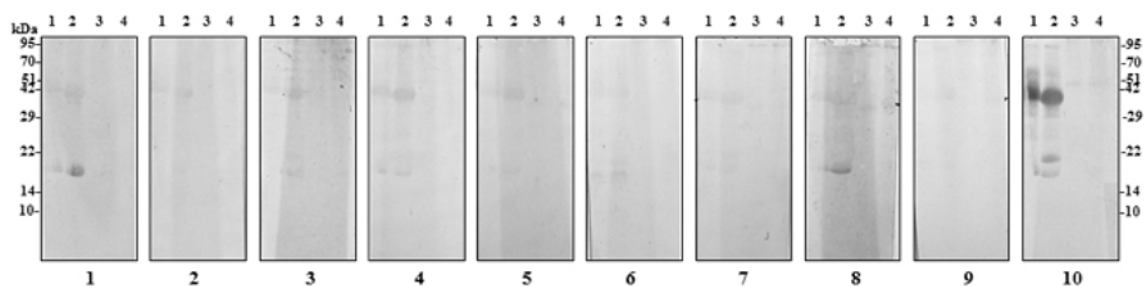


Figura 1. SDS-PAGE/IgE-Immunoblot realizado con los sueros de 10 pacientes con alergia a solanáceas, con extractos de patata y tomate, crudos y calentados a 100 °C durante 5 minutos. Carril 1, patata cruda, carril 2, patata calentada; carril 3, tomate crudo; carril 4, tomate calentado.

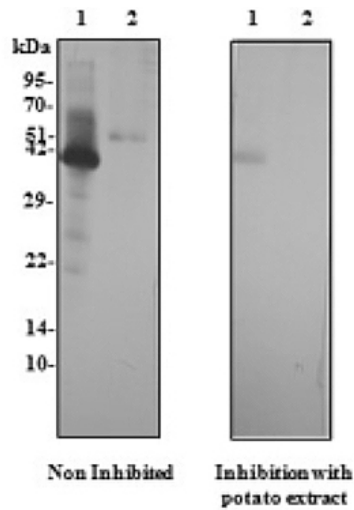


Figura 2. Ensayo de inmunoinhibición IgE-Imunoblot realizado con el suero del paciente 10. Carril 1, patata cruda; carril 2, tomate crudo.

(Sola l 3, Sola l 6 y Sola l 7), con posible relación con reacciones alérgicas severas en pacientes alérgicos al tomate.<sup>4</sup> Sin embargo, el paciente con anafilaxia (número 9) no presentó ningún alérgeno con peso molecular compatible con estos alérgenos, aun cuando la prueba de punción cutánea LTP fue positiva.

En conclusión podemos resumir que los patrones de sensibilización en los pacientes estudiados

con base en los alérgenos detectados fueron similares, independientemente de los síntomas clínicos y su gravedad. No se observó correlación entre los síntomas y los alérgenos detectados mediante IgE-Imunoblot. Podría ser útil un estudio alergológico completo en el que se identifiquen los alérgenos responsables de la reacción alérgica para un diagnóstico, tratamiento y seguimiento más preciso y personalizado.

Cuadro 3. Alérgenos descritos de patata y tomate ([www.allergen.org](http://www.allergen.org))

Solanáceas	Alérgenos	Nombre bioquímico	Peso molecular (SDS-PAGE)
Patata ( <i>Solanum tuberosum</i> )	Sola t 1	Patatina	43
	Sola t 2	Catepsina D inhibidor PDI	21
	Sola t 3	Cisteína proteasa inhibidor	21
	Sola t 4	Serina proteasa inhibidor 7	16
Tomate ( <i>Solanum lycopersicum</i> )	Sola l 1	Profilina	14
	Sola l 2	Beta-fructofuranosidasa	50
	Sola l 3	Proteína transportadora de lípidos no específica tipo 1 (nsLTP1)	9
	Sola l 4	PR-10 (proteína relacionada con la patogénesis, miembro de la familia Bet v 1)	
	Sola l 5	Ciclofilina	19
	Sola l 6	Proteína transportadora de lípidos no específica tipo 2 (nsLTP2)	7
	Sola l 7	nsLTP tipo 1	12.5

## Referencias

1. Sicherer HS, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl 2):116-125. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.028
2. De Swert LF, Cadot P, Ceuppens JL. Diagnosis and natural course of allergy to cooked potatoes in children. *Allergy*. 2007;62(7):750-757. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01368.x
3. Monti G, Viola S, Tarasco V, Lupica MM, Cosentino V, Castagno E. A case of severe allergic reaction to cooked potato. *Acta Paediatr*. 2011;100(11):236-238. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02325.x
4. Asero R, Mistrello G, Amato S. Anaphylaxis caused by tomato lipid transfer protein. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011;43(4):125-126. Disponible en: <http://www.eurannallergyimm.com/cont/journals-articles/241/volume-anaphylaxis-caused-tomato-lipid-transfer-638allasp1.pdf>
5. Reche M, Pascual CY, Vicente J, Caballero T, Martín-Muñoz F, Sanchez S, et al. Tomato allergy in children and young adults: cross-reactivity with latex and potato. *Allergy*. 2001;56(12):1197-1201. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.00279.x
6. Quirce S, Díez-Gómez ML, Hinojosa M, Cuevas M, Ureña V, Rivas MF, et al. Housewives with raw potato-induced bronchial asthma. *Allergy*. 1989;44:532-536. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1989.tb04197.x
7. Gómez-Torrijos E, Galindo PA, Borja J, Feo F, García-Rodríguez R, Mur P. Allergic contact urticaria from raw potato. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11:129.
8. Eke Gungor H, Uytun S, Murat-Sahiner U, Altuner-Torun Y. An unexpected cause of anaphylaxis: potato. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2016;48:149-152. Disponible en: <http://www.eurannallergyimm.com/cont/journals-articles/433/volume-unexpected-cause-anaphylaxis-potato-1156allasp1.pdf>
9. Schmidt MH, Raulf-Heimsoth M, Posch A. Evaluation of patatin as a major cross-reactive allergen in latex-induced potato allergy. *Ann Allergy Asth Immunol*. 2002;89:613-618. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62110-2
10. Asero R, Mistrello G, Amato S. Airborne allergy to tomato proteins. *Allergy*. 2010;65(12):1626-1627. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02443.x



## Hypersensitivity reactions to food additives

### Reacciones de hipersensibilidad a aditivos alimentarios

Guillermo Velázquez-Sámamo,<sup>1</sup> Rodrigo Collado-Chagoya,<sup>1</sup> Rubén Alejandro Cruz-Pantoja,<sup>1</sup>  
Andrea Aída Velasco-Medina,<sup>1</sup> Juan Rosales-Guevara<sup>2</sup>

#### Abstract

Food additives are ingredients that are intentionally added to food in order to modify its physical, chemical, biological, or sensorial characteristics. Food additives may act as allergens and generate IgE-mediated immune reactions, or they may act as pseudo allergens and generate non-IgE-mediated immune reactions. Such reactions can generate diverse clinical pictures or they may exacerbate diseases as diverse as eosinophilic esophagitis, bronchial asthma, atopic dermatitis, contact dermatitis, chronic urticaria, or anaphylaxis. Thousands of food additives are being used daily in industrialized countries and, although their use has been globalized, there is not much science information about their adverse effects; especially about their hypersensitivity reactions that, despite being reported in literature as rare, it is probably because they are under-diagnosed due to the fact that they require a high level of clinical suspicion by the physician, and the proof of a causal connection between the symptomatology and the food additive. Hypersensitivity reactions to food additives must be suspected in patients who report symptoms with the intake of multiple commercially prepared foods or to a commercially prepared food without presenting symptoms with the intake of the natural or homemade version of the same food or with the presence of idiopathic reactions. The diagnostic role of the in vivo or in vitro test against IgE (Skin Tests or RAST) is limited to some natural food additives. The gold standard diagnosis that shows causality between the additive and the symptoms is the oral food challenge. The treatment shall always be the elimination of the food additive from the patient's diet.

**Keywords:** Food additives; Food allergy; Hypersensitivity reactions; Colorings; Preservatives; Anticoagulants

**Este artículo debe citarse como:** Velázquez-Sámamo G, Collado-Chagoya R, Cruz-Pantoja RA, Velasco-Medina AA, Rosales-Guevara J. Reacciones de hipersensibilidad a aditivos alimentarios. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):329-339

#### ORCID

Rodrigo Collado-Chagoya, 0000-0002-9514-0297; Rubén Cruz-Pantoja 0000-0002-8535-796X;  
Andrea Aída Velasco-Medina, 0000-0002-5215-1906; Guillermo Velázquez-Sámamo, 0000-0002-8247-4300;  
Juan Rosales-Guevara, 0000-0002-5754-7731

<sup>1</sup>Secretaría de Salud, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Universidad La Salle, Ciudad de México, México

Recibido: 2019-04-02

Aceptado: 2019-06-26

DOI: 10.29262/ram.v66i3.613

Correspondencia: Rodrigo Collado-Chagoya. rodnova87@hotmail.com



## Resumen

Los aditivos alimentarios son ingredientes agregados intencionalmente para modificar las características físicas, químicas, biológicas o sensoriales de los alimentos; pueden actuar como alérgenos y generar reacciones inmunológicas mediadas por IgE o como pseudoalérgenos y generar reacciones inmunológicas no mediadas por IgE. Dichas reacciones pueden provocar diversos cuadros clínicos o exacerbar diferentes enfermedades: esofagitis eosinofílica, asma bronquial, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, urticaria crónica o anafilaxia. Diariamente, miles de aditivos alimentarios son utilizados en países industrializados y aunque su uso se ha globalizado, se dispone de poca información científica sobre sus efectos adversos, particularmente sobre las reacciones de hipersensibilidad, las cuales son raras en la literatura, muy probablemente porque son infradiagnosticadas debido a que requieren un alto grado de sospecha clínica por parte del médico y la demostración de una relación de causalidad entre la sintomatología y el aditivo alimentario. Las reacciones de hipersensibilidad a aditivos alimentarios deben ser sospechadas en paciente con reporten síntomas a múltiples alimentos o a un alimento de preparación comercial sin sintomatología ante la ingesta natural o casera del mismo o ante reacciones idiopáticas. El papel diagnóstico de la prueba *in vivo* o *in vitro* contra IgE (pruebas cutáneas o RAST) está limitado a algunos aditivos alimentarios naturales. La prueba diagnóstica que demuestra causalidad entre el aditivo y la sintomatología es el reto oral alimentario. El tratamiento deberá ser siempre la eliminación del aditivo de la dieta.

**Palabras clave:** Aditivos alimentarios; Alergia a alimentos; Reacciones de hipersensibilidad; Colorantes; Conservadores; Anticooidantes

## Abreviaturas y siglas

AA, aditivos alimentarios

RH, reacciones hipersensibilidad.

## Antecedentes

Un aditivo alimentario es cualquier sustancia que con un fin distinto del alimenticio son añadidos intencionadamente a los alimentos en su proceso de fabricación, preparación, transformación, envase, transportamiento o almacenamiento con la función de transformarlos en alimentos más seguros, preservándolos de las bacterias y de los cambios medioambientales, previniendo su oxidación, mejorando su apariencia, sabor y consistencia.<sup>1,2</sup>

Los aditivos alimentarios poseen una normativa que regula su utilización. En México, el organismo encargado del cumplimiento de dichas normativas es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Las normativas actuales para la regulación se encuentran en los dictámenes del Reglamento de Control Sanitario de Productos con fundamento en los artículos 12, 26 y 39 de la Ley

Orgánica de la Administración Pública Federal; 4 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 2 y 4 fracción III, 194 fracción I, 215 fracción IV y 282 bis de la Ley General de Salud; 7 fracción XVI del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y 11, 22, 200, 201 y 203 del Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios, con modificaciones publicadas en el Diario Oficial de la Federación en noviembre de 2012, 16 de julio de 2012 y 5 de septiembre de 2013.<sup>3,4,5,6,7</sup>

## Clasificación de aditivos alimentarios

Con base en su clase funcional, los aditivos alimentarios pueden presentar las siguientes funciones: agentes acidificantes, agentes acondicionadores, agentes antiaglutinantes, agentes antiespumantes, agentes antioxidantes, agentes clarificantes, agentes conservadores, agentes emulsificantes, agentes en-

durecedores, agentes espumantes, agentes gasificantes, agentes gelificantes, agentes de glaseado, agentes humectantes, agentes incrementadores de volumen, agentes potenciadores de sabor, agentes retenedores de color, agentes secuestrantes, agentes reguladores de pH, agentes colorantes, agentes decolorantes, agentes edulcorantes, gases de envasado, saborizantes, agentes enzimáticos y sustancias inertes.<sup>8,9</sup>

Con base en estas funciones, los aditivos alimentarios se dividen en ocho principales grupos: antioxidantes, colorantes, emulsificadores y estabilizadores de sabor, solventes, agentes de glaseado, edulcorantes, conservadores y agentes espesantes.

### Antioxidantes

Los alimentos que contienen grasas vegetales o grasas animales son candidatos a un proceso de oxidación (se vuelven rancios). La velocidad con que ocurre este proceso depende de las condiciones de almacenamiento de las grasas o aceites. Las grasas saturadas son más resistentes al proceso de oxidación, mientras que las insaturadas, al tener dobles enlaces carbono-carbono en su estructura, son más susceptibles a estos procesos. Los antioxidantes son sustancias que prolongan la vida de almacén de los productos, protegiéndolos del deterioro ocasionado por la oxidación; se utilizan en productos horneados, cereales, grasas, aceites y aderezos de ensaladas.

En varios estudios de asociación se ha demostrado cómo el aumento en la ingesta de antioxidantes fenólicos se ha correlacionado con aumento en la frecuencia de enfermedades alérgicas, mientras que la ingesta de flavonoides podría ejercer un efecto protector en el desarrollo de enfermedades alérgicas. Los principales antioxidantes en los cuales se han encontrado asociación con enfermedades alérgicas son el hidroxianisol butilado y el hidroxitolueno butilado, asociados con urticaria crónica hasta en 10 a 15 %. Del mismo modo se han reportado casos aislados de dermatitis de contacto, vasculitis cutánea y exacerbación de dermatitis atópica con el uso de estos antioxidantes (cuadro 1).<sup>10,11,12,13</sup>

### Colorantes

Los colorantes son sustancias que dan o restituyen el color a un producto con el objetivo de mejorar el aspecto visual de un alimento sin modificar el valor nutricional, el sabor o la seguridad de un alimento. Los colorantes de uso más común incluyen a tartra-

zina, amarillo oca, azul índigo y rojo cochinilla, que representan cerca de 90 % de los colorantes utilizados en la industria alimentaria, mientras que otros empleados con menor frecuencia son carmina, annato, betacaroteno, paprika, azafrán, eritrosina e indigosina.

Los colorantes se pueden clasificar según su origen en naturales, sintéticos y minerales. Los colorantes sintéticos se dividen en azoicos (tartrazina, amarillo naranja, rojo cochinilla) y no azoicos (eritrosina, amarillo quinoleína e indigosina). Los colorantes naturales son menos frecuentes en reacciones de hipersensibilidad, sin embargo, han demostrado ser reacciones mediadas por IgE con el involucro de un alérgeno determinado (carmina: CCK 83; annato: proteína de annato) y se han reportado reacciones severas (anafilaxia), en tanto que los colorantes sintéticos están más asociados con reacciones de hipersensibilidad no IgE, en su mayoría leves, como urticaria crónica, angioedema y asma, exacerbación dermatitis atópica (cuadro 2).<sup>14,15,16,17,18</sup>

### Conservadores

Los conservadores son sustancias que previenen, retardan o detienen cualquier alteración causada por microorganismos. Se utilizan en embutidos, alimentos lácteos, bebidas carbonatadas, preparados farmacéuticos, enlatados, bebidas alcohólicas y frutas. Los conservadores más asociados con reacciones alérgicas son los sulfitos y los benzoatos.

Los parabenos son ésteres alquílicos de ácido parahidroxibenzoico activos contra levaduras y mohos que se utilizan en la industria alimentaria, farmacéutica y cosméticos. Su uso se ha relacionado con dermatitis de contacto, sobre todo en el fondo de una dermatosis primaria. Del mismo modo, se ha encontrado su relación en enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos.

Los sulfitos o agentes sulfatantes (sulfito, sulfito de sodio, sulfito de hidrogeno, azufre dióxido, etcétera) son sustancias que comparten mecanismos como conservadores y antioxidantes y son empleados ampliamente en la industria alimentaria y farmacéutica. Su uso se ha relacionado con dermatitis de contacto en trabajadores de la industria del pan, del vino, en estéticas y peluquerías. Se han reportado casos de hipersensibilidad a sulfitos en pacientes asmáticos y, en mayor grado, en pacientes asmáticos corticodependientes.

El ácido benzoico es un conservador con propiedades antimicrobianas (bacterias y hongos) que se encuentra en su forma natural en algunas frutas y especias (canela, ciruelas, arándanos y frutos rojos); es utilizado en su forma artificial en forma de benzoato de sodio por su mayor solubilidad acuosa en la industria alimentaria en la preparación de mermeladas, gelatinas, jugos de frutas y en la industria farmacéutica y cosméticos. Las reacciones de hipersensibilidad a benzoatos se han reportado desde granulomatosis orofacial, urticaria crónica y asma bronquial (cuadro 3).<sup>19,20,21,22</sup>

### Otros

Los saborizantes son sustancias que se utilizan para proporcionar o intensificar el sabor o aroma de los productos. Los agentes responsables de añadir sabor son ésteres, aldehídos, cetonas, alcoholes y éteres, que pueden ser añadidos de forma sintética a un

alimento. Los edulcorantes son aditivos alimentarios que actúan como saborizantes con la finalidad de disminuir el contenido calórico de un alimento.

El glutamato monosódico, sal sódica del ácido glutámico producida naturalmente por la *Corynebacterium glutanicum*, es un aminoácido no esencial, utilizado para el sabor “unami” en la comida oriental (comida china), como potenciador del sabor para salsas, carnes y aves. Desde 1968 se describió su asociación con un grupo de características clínicas (adormecimiento cuello, cefalea, náuseas, vómito, diaforesis, palpitaciones, enrojecimiento) denominadas “síndrome del restaurante chino”. Del mismo modo, se ha demostrado una asociación débil con urticaria crónica con angioedema, rinitis alérgica y asma bronquial.<sup>23,24,25,26</sup>

Los agentes de glaseado son sustancias que brindan un aspecto brillante o recubrimiento protector a los alimentos. Son causa muy rara de reacciones

Cuadro 1. Antioxidantes en alimentos y las reacciones que ocasionan

Nombre	Alimentos	Reacciones reportadas
Ácido ascórbico (mex:300)		Antioxidante, agente de retención de color, regulador de acidez, agente de tratamiento de harinas, acondicionador de masa
Ascorbato sódico (mex:301)		Antioxidante, agente de retención de color
Ascorbato cálcico (mex:302)		
Butilhidroxilanisol (mex:320)	Dulces con base de leche, crema, mantequilla, frutos secos, tortillas de harina de trigo, chocolate, aceites y grasas comestibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disparadores de urticaria crónica</li> <li>• Dermatitis de contacto</li> </ul>
Butilhidroxiltolueno (mex:321)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disparadores de urticaria crónica</li> <li>• Dermatitis de contacto</li> </ul>
Alfa tocoferol (mex:307)	Helados, licores y cremas, cereales, aceites grasas comestibles, chocolate, tostadas, tortillas de harina de trigo, productos cárnicos, bebidas alcohólicas	
Gamma tocoferol		
Galato de octilo (mex:311)	Productos de panificación, dulces base leche, crema, mantequilla, frutos secos, tortillas de harina de trigo, chocolate, aceites y grasas comestibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones liquenoides</li> <li>• Quelitis</li> <li>• Dermatitis de contacto</li> </ul>
Galato de propilo (mex:310)		
Galato de dodecilo (mex:312)		

de hipersensibilidad, y las reportadas son principalmente reacciones no mediadas por IgE y reacciones leves. Los tres agentes de glaseado más asociados son shellac, cera carnauba y cera de abejas.<sup>27,28</sup>

Los emulsificadores son sustancias que forman o mantienen una emulsión uniforme en un producto. El de mayor importancia respecto a reacciones de hipersensibilidad es la lecitina, la cual es extraída de la soya y conserva proteínas de esta, si bien hasta el momento no se ha reportado reactividad cruzada dado que los niveles utilizados de estos aditivos son

muy bajos en la mayoría de los alimentos. En su uso se han reportado casos de asma ocupacional, dermatitis de contacto, exacerbación de dermatitis atópica y urticaria crónica (cuadro 4).<sup>29</sup>

### Prevalencia

Existen pocos estudios de adecuado diseño estadístico sobre la prevalencia y manifestaciones clínicas de las reacciones de hipersensibilidad a aditivos alimentarios, aunque estos reportes indican una prevalencia muy baja, aproximadamente de 0.18 % en población

Cuadro 2. Colorantes en alimentos y las reacciones que ocasionan

Nombre	Alimentos	Comentario
Hexilresorcinol (e586)	Retiene el color en mariscos y crustáceos	Dermatitis de contacto
Annato (e160) Axiote (mex:160)	Colorante natural (semilla fruta del arbusto tropical <i>Bixa orellana</i> ), utilizado en crema para café, helado vainilla, quesos, margarina, mantequilla, arroz, pescados ahumados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaria crónica</li> <li>• Anafilaxia</li> </ul>
Carmín de índigo (e132)	Colorante sintético azul, utilizado principalmente en confitería, tés, helados, dulces y galletas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafilaxia</li> <li>• Reacción anafilactoide</li> <li>• Asma ocupacional</li> </ul>
Cochinilla/ácido carmínico (e120)	Colorante natural rojo obtenido del cuerpo del insecto <i>Dactylopius coccus</i> costa. Su alérgeno mayor es cc38k. Es utilizado en conservas vegetales, mermeladas, carnes, lácteos, embutidos, bebidas alcohólicas y refrescos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma ocupacional</li> <li>• Anafilaxia</li> </ul>
Cochinilla roja/poncaeu 4 (e124)	Colorante sintético rojo sustituto de cochinilla natural, utilizado en reposterías, embutidos (salami), mermeladas, lácteos, dulces. Hay intolerancia en personas con alergia a antiinflamatorios no esteroideos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaria crónica</li> <li>• Edema angioneurótico</li> <li>• Vasculitis</li> <li>• Anafilaxis</li> </ul>
Tartrazina (e102)	Colorante sintético amarillo intenso, utilizado en postres (flan, natillas), galletas, mostazas, mayonesas, refrescos, licores, bebidas alcohólicas, quesos, embutidos, pastas. Está asociado con intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaria crónica</li> <li>• Dermatitis atópica</li> <li>• Asma</li> <li>• Déficit de atención</li> <li>• Enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos</li> <li>• Púrpura pigmentada progresiva</li> </ul>
Eritrosina (e127)	Colorante sintético color rosa cereza, utilizado en dulces, helados, medicamentos, multivitamínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fotosensibilidad</li> <li>• Rinitis alérgica</li> <li>• Urticaria crónica</li> </ul>
Amarillo ocazo (e110)	Colorante sintético color amarillo-naranja, utilizado en bebidas en polvo, postres, fideos chinos, harinas, productos ahumados, jugos, embutidos y lácteos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaria crónica</li> <li>• Vasculitis leucocitoclástica</li> </ul>

danesa y 0.01 a 0.23 % en población británica, 1 % en adultos y 2 % en niños, si bien esta prevalencia aumenta hasta 7 % en niños con otra enfermedad alérgica. Entre las causas de reacciones de hipersensibilidad, 90 % es secundario a los tres principales grupos: conservadores, colorantes y antioxidantes.

### Fisiopatogenia

En 98 % de los casos, las reacciones de hipersensibilidad a aditivos alimentarios son reacciones inmunológicas no mediadas por IgE (reacciones pseudoalérgicas). Las células mastocitarias son activadas mediante interacción directa por el aditivo alimentario y activación de la cascada de complemento o por interacción indirecta, en el que el aditivo alimentario actúa como un hapteno y se une a una proteína con la subsecuente activación de células T y la posterior degranulación de células cebadas y citocinas que median los síntomas de alergia. Del mismo modo, se ha demostrado que en individuos con alergia a aditivos alimentarios existe la liberación de proteína catiónica del eosinófilo, que puede actuar como un señalizador de respuesta inflamatoria y modular las respuestas en los cuadros clínicos que desarrollan (dermatitis atópica, esofagitis eosinofílica, asma alérgica y alergia alimentaria).<sup>30,31</sup>

### Diagnóstico de reacción adversa a aditivos alimentarios

El diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad secundaria a aditivos alimentarios es un potencial reto basado principalmente en la sospecha de asociación entre una entidad clínica (anafilaxia, asma, urticaria, rinitis) y el consumo de un aditivo alimentario y, por ende, su reporte suele ser anecdótico. Al tratarse en su mayoría de reacciones de hipersensibilidad no mediadas por IgE, los estudios de hipersensibilidad inmediata como pruebas cutáneas o IgE específico (ImmunoCAP, RAST) tienen utilidad limitada diagnóstica y solo pueden servir como herramienta de apoyo.

Hasta el momento, el uso de pruebas cutáneas o RAST para sustancias sintéticas no es confiable y únicamente puede servir como apoyo diagnóstico de sustancias naturales (annato, carmina, azafrán), sin embargo, algunos reportes mencionan hasta 35 % de pruebas cutáneas positivas en alergia documentada a aditivos alimentarios, por lo que su papel podría ser de utilidad en caso de una reacción sospechada. Por medio de ImmunoCAP-RAST se ha identificado a carmina y annato como los alérgenos involucrados y se ha demostrado una reacción hipersensibilidad tipo I y su utilidad en este tipo de reacciones.<sup>32,33</sup>

Cuadro 3. Conservadores en alimentos y las reacciones que ocasionan

Nombre	Alimentos	Comentario
Parabenos (mex:139) (mex:218)	Ésteres de ácido parahidroxibenzoico, utilizados en alimentos horneados y medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis de contacto</li> <li>• Asma</li> </ul>
Sulfitos	<p>Conservadores sintéticos, lo más importantes son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dióxido de azufre (e220)</li> <li>• Sulfito sódico (e221),</li> <li>• Sulfito ácido de sodio (e222).</li> <li>• Metabisulfito sódico (e223)</li> <li>• Metabisulfito potásico (e224)</li> <li>• Sulfito cálcico (e226)</li> <li>• Sulfito ácido de calcio (e227)</li> </ul> <p>Utilizados en vinagres, vinos, refrescos, conservas vegetales, barras cereales, fruta, postres. Inactivan la vitamina A.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma relación directa</li> <li>• Anafilaxia</li> <li>• Asma ocupacional</li> </ul>
Benzoato de sodio (e210)	Emulsionante y estabilizador sintético, utilizado en harinas (pan de molde, pizzas, panadería)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis de contacto</li> </ul>

La prueba de activación de basófilos tiene potencial diagnóstico en reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE y reacciones no mediadas por IgE; la limitación diagnóstica es que debe ser realizada inmediatamente después de la reacción.

Las pruebas epicutáneas (parches) son útiles en reacciones inmediatas (asma alérgica, alergia alimentaria, dermatitis atópica, urticaria) ocasionadas por sulfitos, glutamato monosódico, conservadores y colorantes (cuadro 5 y figura 1).<sup>33,34</sup>

Por lo anterior, la prueba estándar de oro para reacciones de hipersensibilidad a aditivos alimentarios es el reto oral doble ciego placebo a aditivos alimentarios posterior a una dieta de exclusión de los mismos.<sup>35</sup>

### Tratamiento de la reacción adversa a aditivos alimentarios

El tratamiento idóneo para una alergia a un aditivo alimentario es la exclusión del aditivo de la dieta del paciente, es decir, del agente causal de dicha reacción.

Cuadro 4. Saborizantes, incrementadores de sabor o otros agentes en alimentos y las reacciones que ocasionan

Nombre	Alimentos	Comentario
Aspartame (e951)	Edulcorante sintético bajo en calorías, utilizado en productos alimentarios bajos en calorías	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis de contacto</li> </ul>
Xilitol (e967)	Edulcorante sintético con 35 % menos calorías que el azúcar, utilizado en sustitutos de azúcar para alimentos bajos en caloría y en alimentos para diabéticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Queilitis</li> <li>• Dermatitis de contacto</li> </ul>
Glutamato monosódico (e620)	Potenciador de sabor semisintético sabor "unami", utilizado ampliamente en cocina oriental (comida china)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome del restaurante chino: palpitaciones, diaforesis, náuseas, vómito, cefalea, dolor abdominal</li> <li>• Asma bronquial</li> </ul>
<b>Agentes de glaseado</b>		
Shellac/goma laca (e904)	Cera natural resinosa extraída de los gusanos de la laca, utilizado en el exterior de frutas cítricas, decoración de pasteles, coberturas culinarias, cosméticos, aparatos de inclusión dental	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis de contacto</li> </ul>
Cera de carnauba (e903)	Cera natural extraída de la palmera brasileña <i>Copernicia prunifera</i> , utilizada en chicles, chocolate confitados, betún, grasa calzado, maquillaje, lápiz labial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis de contacto</li> <li>• Queilitis</li> </ul>
Cera de abejas (blanca y amarilla [e901])	Cera natural obtenida de los panales de cera de las colmenas de abejas, utilizada en confitería, granos de café, velas altas calidad, industria de la depilación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis de contacto</li> <li>• Dermatitis ocupacional</li> <li>• Dermatitis atópica</li> </ul>
<b>Emulsificadores y estabilizadores</b>		
Ésteres de glicerol de resinas de madera (e445)	Emulsionante sintético, utilizado en chicles, refrescos, bebidas y helados, maquillaje (lápiz labial). Su principal alérgeno es gliceril-1-monoabietato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis de contacto</li> </ul>
Lecitina (e322)	Emulsionante natural por extracción derivado de la soya o el huevo, utilizado en mayonesas, mantequillas, leche en polvo, cacao en polvo, panadería, pastelería, galletas y aerosoles de cocina (antiadherente)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis atópica</li> <li>• Asma ocupacional</li> <li>• Alergia alimentaria huevo y soya</li> <li>• Urticaria crónica</li> </ul>
Lactilatos sódicos (e481)	Emulsionante y estabilizador sintético, utilizado en harinas (pan de molde, pizzas, panadería)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis de contacto</li> </ul>

Se deberá brindar con todos los nombres alternativos del aditivo alimentario y los productos conocidos que incluyan dicho aditivo alimentario. Del mismo modo, deberá educarse al paciente sobre el hábito de leer etiquetas de alimentos y preguntar sobre su uso en la preparación de alimentos en restaurantes. Si se clasifica una reacción como severa, se deberá brindar un plan de emergencia a anafilaxia con un correcto uso de la adrenalina (autoinyector) e identificar los síntomas de alarma. Se deberá proporcionar el tratamiento específico de la reacción con esteroides sistémicos, antihistamínicos y broncodilatadores, haciendo hincapié en el tratamiento de la enfermedad atópica de base (urticaria crónica, dermatitis atópica, asma bronquial).<sup>36,37</sup>

### Conclusión

Los aditivos alimentarios son una causa poco frecuente de reacciones de hipersensibilidad, en la ma-

yoría de los casos leves y reacciones no mediadas por IgE, sin embargo, hay reportes de reacciones severas (anafilaxia), por lo que su importancia clínica no debe ser subestimada. Los principales aditivos alimentarios asociados con reacciones de hipersensibilidad son los antioxidantes, colorantes y conservadores.

A pesar de su baja incidencia, la frecuencia de reacciones a aditivos alimentarios va en aumento debido a su uso globalizado y prácticamente universal en todos los alimentos. El diagnóstico se basa en una adecuada sospecha clínica y la correlación de un fenómeno de causalidad con el aditivo alimentario, siendo el reto alimentario el estándar de oro diagnóstico. El tratamiento se fundamentará en la exclusión completa del aditivo alimentario y en la correcta educación del paciente para la identificación de los síntomas de una reacción de hipersensibilidad y las fuentes posibles del aditivo en cuestión.

Cuadro 5. Concentración sugerida de aditivos alimentarios en pruebas cutáneas y pruebas epicutáneas

	Pruebas epicutáneas	Pruebas cutáneas	Reto oral aditivos alimentarios
Aspartame	1 % de glicerina	100 mg/mL con solución salina a 0.9 %	100 mg/100 mL de dextrosa a 5 % LMP: 3000 mg/kg
Ácido benzoico	1 % de glicerina	100 mg/mL con solución salina a 0.9 %	100 mg/100 mL de dextrosa a 5 % LMP: 1000 mg/kg DR: 200 mg
Carmina	0.5 % de glicerina	100 mg/ml con solución salina a 0.9 %	100 mg/100 mL de dextrosa a 5 %
Rojo cochinilla	1 % de glicerina	100 mg/ml con solución salina a 0.9 %	100 mg/100 mL de dextrosa a 5 % LMP: 150 mg/kg
Pectina	1 % de glicerina	100 mg/mL con solución salina a 0.9 %	100 mg/100 mL de dextrosa a 5 % LMP: 1000 mg/100 mL
Amarillo de quinoleína	0.1 % de glicerina	100 mg/mL con solución salina a 0.9 %	100 mg/100 mL de dextrosa a 5 % LMP: 100 mg/kg
Tartrazina	1 % de glicerina	100 mg/mL con solución salina a 0.9 %	100 mg/100 mL de dextrosa 5 % DR: 50 mg LMP: 200 mg/kg
Glutamato monosódico	1 % de glicerina	100 mg/mL con solución salina a 0.9 %	2500 mg/100 mL de dextrosa 5 % LMP: BPF DR: 2.5 a 5 g
Disulfito de sodio	1 % de glicerina	100 mg/mL con solución salina a 0.9 %	100 mg/100 mL de dextrosa 5 % LMP: 100 mg/kg DR: 200 mg

LMP = límite máximo permitido por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, BPF = buena práctica de fabricación, DR = dosis recomendada.





Figura 1. Algoritmo diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad a aditivos alimentarios.

## Referencias

1. Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. Environmental Health Criteria 70. International Programme on Chemical Safety (IPCS) in cooperation with the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Suiza: World Health Organization; 1987.
2. Van Ree R, Poulsen LK, Wong GW, Ballmer-Weber BK, Gao Z, Jia X. Food allergy: definitions, prevalence, diagnosis and therapy. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2015;49(1):87-92.
3. Ley Orgánica de la Administración Pública Federal. Diario Oficial de la Federación 2019 Abr 14.
4. Ley Federal de Procedimiento Administrativo. Diario Oficial de la Federación 2018 May 18.
5. Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación 2018 Jul 12.
6. Reglamento Interior de la Secretaría de Salud. Diario Oficial de la Federación 2015 Mar 4.
7. Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios. Diario Oficial de la Federación 1988 Ene 18.
8. Wilson BG, Bahna SL. Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95(6):499-507. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61010-1
9. Randhawa S, Bahna SL. Hypersensitivity reactions to food additives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(3):278-283. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32832b2632
10. Weber RW. Adverse reactions to the antioxidants butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G, editores. *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives.* EE. UU.: John Wiley & Sons; 2014.
11. Veien NK, Kroghdahl A. Cutaneous vasculitis induced by food additives. *Acta Dermatol Venereol.* 1991;71(1):73-74.
12. Goodman DL, McDonnell JT, Nelson HS, Vaughan TR, Weber RW. Chronic urticaria exacerbated by the antioxidant food preservatives, butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT). *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86(4 Pt 1):570-575. DOI: 10.1016/s0091-6749(05)80214-3

13. Yamaki K, Taneda S, Yanagisawa R, Inoue K, Takano H, Yoshino S. Enhancement of allergic responses in vivo and in vitro by butylated hydroxytoluene. *Toxicol Appl Pharmacol.* 223(2):164-172. DOI: 10.1016/j.taap.2007.05.007
14. Katada Y, Harada Y, Azuma N, Hashimoto J, Saeki Y, Tanaka T. 494 skin sensitization to carmine before onset of systemic allergy to ingested carmine. *World Allergy Organ J.* DOI: 10.1097/01.WOX.0000411609.73303.56
15. Shahid-Ul-Islam, Rather LJ, Mohammad F. Phytochemistry, biological activities and potential of annatto in natural colorant production for industrial applications. A review. *J Adv Res.* 2016;7(3):499-514. DOI:10.1016/j.jare.2015.11.002.
16. Greenhawt M, Baldwin JL. Part 4: Adverse reactions to food additives. Food colorings and flavors. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G, editores. *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives.* EE. UU.: John Wiley & Sons; 2014.
17. Lucas CD, Hallagan JB, Taylor SL. The role of natural color additives in food allergy. *Adv Food Nutr Res.* 2000;43:195-216. DOI: 10.1016/S1043-4526(01)43005-1
18. Ram FS, Ardern KD. Tartrazine exclusion for allergic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD000460. DOI: 10.1002/14651858.CD000460
19. Bush RK, Taylor SL, Holden K, Nordlee J, Busse WW. Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatics patients. *Am J Med.* 1986;81(5):816-820. DOI: 10.1016/0002-9343(86)90351-7
20. Vitaliti G, Guglielmo F, Giunta L, Pavone P, Falsaperla R. Sodium metabisulphite with food and drug hypersensitivities in a five-year-old child: a case report and literature review. *Allergol Immunopathol.* 2015;43(1):106-108. DOI: 10.1016/j.aller.2013.10.003
21. Asero R. Sodium benzoate-induced pruritus. *Allergy.* 2006;61(10):1240-1241. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01154.x
22. García-Gavín J, Parente J, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by sodium metabisulfite: a challenging allergen: a case series and literature review. *Contact Dermatitis.* 2012;67(5):260-269. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2012.02135.x
23. Madan V, Walker SL, Beck MH. Sodium metabisulfite allergy is common but is it relevant? *Contact Dermatitis.* 2007;57(3):173-176. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2007.01188.x
24. Bahna S, Burkhardt JG. The dilemma of allergy to food additives. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(1):3-8. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4092
25. Hegde VL, Venkatesh YP. Anaphylaxis to excipient mannitol: evidence for an immunoglobulin E-mediated mechanism. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(10):1602-1609. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.02079.x
26. Stevenson DD. Monosodium glutamate and asthma. *J Nutr.* 2000;130(Suppl 4):1067S-1073S. DOI: 10.1093/jn/130.4.1067S
27. Pulce C, Vial T, Verdier F, Testud F, Nicolas B, Descotes J. The Chinese restaurant syndrome: a reappraisal of monosodium glutamate's causative role. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 1992;11(1):19-39.
28. Alrowaishdi F, Colomb S, Guillot, B, Raison-Peyron N. Allergic contact cheilitis caused by carnauba wax in a lip balm. *Contact Dermatitis.* 2013;69(5):318-319. DOI: 10.1111/cod.12108
29. Le Coz CJ, Leclere JM, Arnoult E, Raison-Peyron N, Pons-Guiraud A, Vigan M et al. Allergic contact dermatitis from shellac in mascara. *Contact Dermatitis.* 2002;46(3):149-152. DOI: 10.1034/j.1600-0536.2002.460304.x
30. Inetianbor JE, Yakubu JM, Ezeonu SC. Effects of food additives and preservatives on man: a review. *Asian J Sci Technol.* 2015;6(2):1118-1135. Disponible en: <https://www.journalajst.com/sites/default/files/issues-pdf/1742.pdf>
31. Vickery BP, Chin S, Burks AW. Pathophysiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(2):363-376. DOI: 10.1016/j.pcl.2011.02.012
32. Hayder H, Mueller U, Bartholomaeus A. Review of intolerance reactions to food and food additives. *Int Food Risk Anal J.* 2011;1(2):23-32.

33. Park HW, Park CH, Park SH, Park JY, Park HS, Yang HJ, et al. Dermatologic adverse reactions to 7 common food additives in patients with allergic diseases: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(4):1059-1061. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.12.1162
34. Moghtaderi M, Hejrati Z, Dehghani Z, Dehghani F, Kolahi N. Sensitization to food additives in patients with allergy: a study based on skin test and open oral challenge. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2016;15(3):198-203. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/35b3/310312f23d3dcc4f6740ec22381439eee237.pdf>
35. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods: position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* 2004;59(7):690-697. DOI:10.1111/j.1398-9995.2004.00466.x
36. Catli G, Bostanci I, Ozmen S, Dibek-Misirlioglu E, Duman H, Ertan U. Is patch testing with food additives useful in children with atopic eczema? *Pediatr Dermatol.* 2015;32(5):684-689. DOI: 10.1111/pde.12588
37. Ortolani C, Pastorello AE, Zanussi C. Prophylaxis of adverse reactions to foods. A double-blind study of oral sodium cromoglycate for the prophylaxis of the adverse reactions to foods and additives. *Ann Allergy.* 1983;50(2):105-109.

## Adipose tissue: immune function and alterations caused by obesity

### Tejido adiposo: función inmune y alteraciones inducidas por obesidad

Gloria Bertha Vega-Robledo,<sup>1</sup> María Guadalupe Rico-Rosillo<sup>1</sup>

#### Abstract

The adipose tissue, which is currently viewed as an organ with neuroimmunoendocrine functions, participates in the homeostasis of the human organism. It has great plasticity and functional variability based on the intake of nutrients or to the increase or decrease of its tissue volume, which modifies both the function and the number of the cells that form it or reach it. The elements that are released abnormally by these cells, among other cytokines and adipokines, cause both local and systemic inflammation, mainly when they come from the visceral adipose tissue, and they can affect diverse organs like the liver and the cardio-vascular system. It has been pointed out that obesity entails a greater risk for developing inflammatory, metabolic, autoimmune, or allergic diseases, as well as alterations in scarring, and cancer.

**Keywords:** Adipose tissue; Immune function; Inflammation; Obesity; Metabolic syndrome

Este artículo debe citarse como: Vega-Robledo GB, Rico-Rosillo MG. Tejido adiposo: función inmune y alteraciones inducidas por obesidad. Rev Alerg Mex. 2016;66(3):340-353

#### ORCID

Gloria Bertha Vega-Robledo, 0000-0002-5816-1910; María Guadalupe Rico-Rosillo, 0000-0002-3117-1617

<sup>1</sup>Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Unidad de Medicina Experimental, Ciudad de México, México

Correspondencia: Gloria Bertha Vega-Robledo. gloriavr@unam.mx

Recibido: 2019-01-23

Aceptado: 2019-07-26

DOI: 10.29262/ram.v66i3.589



## Resumen

El tejido adiposo, actualmente considerado un órgano con funciones neuroinmunoendocrinas, participa en la homeostasis del organismo. Posee gran plasticidad y variabilidad funcional acorde con la ingesta de nutrientes o con el incremento o la disminución de su volumen tisular, el cual modifica la función y el número de las células que lo integran o llegan a él. Los elementos liberados anormalmente por estas células, entre otros citocinas y adipocinas, ocasionan inflamación local y sistémica, predominantemente cuando provienen del tejido adiposo visceral y pueden afectar diversos órganos como el hígado y el sistema cardiovascular. Se ha señalado que la obesidad implica un mayor riesgo de padecer enfermedades inflamatorias, metabólicas, autoinmunes, alérgicas, alteraciones en la cicatrización y cáncer.

**Palabras clave:** Tejido adiposo; Función inmune; Inflamación; Obesidad; Síndrome metabólico

## Abreviaturas y siglas

BMP7, *morphogen bone morphogenetic protein 7*

JNK, *c-Jun N-terminal kina*

MCPI, *monocyte chemoattractant protein*

MyF5, *myogenic regulatory factor 5*

P2RX5, *P2X purinergic receptor 5*

PAT2, *proton-coupled amino acid transporter 2*

PDGFR $\alpha$ , *platelet-derived growth factor receptor*

PM20DI, *peptidase M20 domain-containing protein 1*

PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptors*

SLIT2, *Slit homologue 2 protein*

TGF, *transforming growth factor*

UCP1, *uncoupling protein 1*

## Antecedentes

Por su rápido incremento, la obesidad constituye un problema para la salud pública mundial. Esta enfermedad se caracteriza por aumento de tejido adiposo corporal, el cual se torna disfuncional, origina bajo grado de inflamación sistémica crónica y daño en diversos órganos, que se manifiestan a través del síndrome metabólico, de ahí la importancia de conocer los elementos esenciales que participan en la función inmune de este tejido, así como los cambios que se originan en él asociados con la obesidad, objetivos principales de esta revisión.

El tejido adiposo, generalmente considerado como un anexo útil para brindar protección, calor y energía, ha sobrepasado estas no menos importantes actividades y conforme avanza su estudio se ha posicionado como un órgano con funciones neuroinmunoendocrinas, ya que a través de la producción de moléculas como hormonas, antimicrobianos, citocinas y adipocinas, participa en la función de diversas células y órganos, lo que le permite intervenir en la defensa y la homeostasis del organismo. Además, es el órgano con mayor plasticidad, ya que se regenera después de cirugía y aumenta o disminuye su tamaño

dependiendo de la edad, la actividad física, la ingesta de alimentos, la función endocrina, la predisposición genética y la programación neonatal. A lo señalado, se suma su capacidad de transdiferenciación (paso de un tipo de adipocito a otro), que puede presentarse en el humano<sup>1,2</sup> y ser reversible,<sup>3</sup> así como la facilidad que, en ciertas condiciones, como en la inflamación crónica, tiene el adipocito de adoptar fenotipo y funciones muy similares a las del macrófago.<sup>4</sup>

Respecto a su participación en el balance de energía, el adipocito blanco almacena, en tanto el pardo la gasta o disipa en forma de calor. A su vez, el beige tiene un fenotipo flexible y, acorde con las circunstancias fisiológicas, puede almacenar o disipar la energía.<sup>5</sup>

Publicaciones recientes incluyen un nuevo tipo de adipocito, el rosa, que proviene de la transformación reversible de adipocitos blancos y pardos en otros tipos celulares en la glándula mamaria de murinos.<sup>3</sup>

## Origen y marcadores de los adipocitos

Aproximadamente la décima parte del total de grasa se renueva cada año, por muerte de adipocitos y

adipogénesis; sin embargo, se ha señalado que un adipocito puede vivir hasta nueve años.

Hasta el momento, estudios encaminados a esclarecer el origen de los adipocitos parecen coincidir en que proceden de distintos linajes derivados de células madre de la mesénquima (6 1) y se han señalado numerosos genes diferentes entre los adipocitos blanco y pardo (figura 1).<sup>6</sup> Una familia de factores de transcripción esencial para la maduración y la activación de los adipocitos blanco, pardo y beige son los PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*).

Asimismo, las moléculas PAT2 (*proton-coupled amino acid transporter 2*) y P2RX5 (*P2X purinergic receptor 5*) son consideradas como marcadores de superficie de los tres tipos de adipocitos.<sup>7</sup>

El adipocito blanco deriva de la célula madre mesenquimatosa y tiene como etapas intermedias a los adipoblastos y a los preadipocitos que expresan el factor de transcripción 21. El pardo deriva de las células de la mesénquima que expresan el factor de transcripción MyF5 (*myogenic regulatory factor 5*) y BMP7 (*morphogen bone morphogenetic protein 7*).<sup>8</sup> Los adipocitos beige pertenecen al linaje celular de los blancos y se relacionan más con BMP4,<sup>9</sup> sin embargo, para explicar el origen del adipocito beige se han propuesto dos mecanismos:

- La transdiferenciación del adipocito blanco.
- Su procedencia de una población precursora diferente. Al respecto, se han señalado progeni-

tores PDGFR $\alpha$  (*platelet-derived growth factor receptor*) los cuales son bipotenciales y pueden originar adipocitos blancos o beige. Los blancos en general no expresan MyF5, pero estudios recientes han detectado en algunos de sus progenitores a este marcador. Así, los adipocitos beige pueden ser MyF5<sup>+</sup> o MyF5<sup>-</sup>, según el depósito de grasa donde se formen<sup>10</sup> y expresar además marcadores como Cd137, UCP1 (*uncoupling protein 1*) y proteína transmembrana 26.<sup>11,12</sup>

El adipocito rosa tiene su origen en la glándula mamaria de murinos. Durante el embarazo, los adipocitos blancos se convierten en células epiteliales productoras de leche y los adipocitos pardos en células mioepiteliales, ambas consideradas como reservorios grasos. Expresan como marcadores a las moléculas S-100b y a la leptina. Al finalizar la lactancia reversionan a su forma original.<sup>3</sup>

### Características y funciones

Los depósitos de grasa son diferentes entre sí, aún entre los de un mismo tipo de tejido adiposo. Cada uno es complejo, integrado por distintas células, con diferentes funciones y variaciones tanto en la expresión génica,<sup>13,14</sup> como en su respuesta a hormonas (el subcutáneo de muslos responde a hormonas sexuales, el de cuello, espalda alta y abdomen a corticoides).

Hay también diferencias metabólicas y en replicación en tejidos como el mesentérico y el omental,

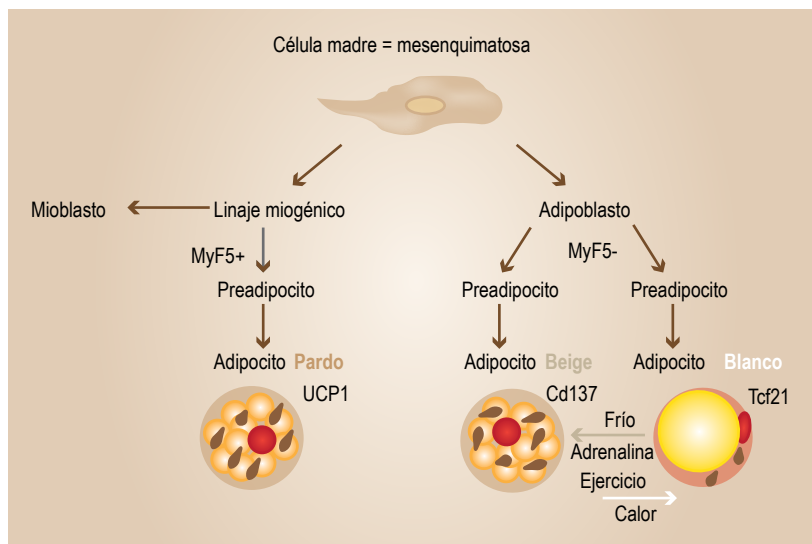


Figura 1. Origen de los adipocitos. Diversos linajes procedentes de la célula madre de la mesénquima generan los diferentes tipos de adipocitos, acorde con la expresión de distintos genes o factores de transcripción. En el humano, se originan también por el fenómeno de transdiferenciación de adipocito blanco a beige o a pardo, lo cual puede ser reversible.

lo que sugiere que no son funcionalmente similares y que los diferentes depósitos del tejido adiposo constituyen “miniórganos” separados. Las diferencias regionales pueden influir en las complicaciones de la obesidad y la génesis de otra patología.

### Tejido adiposo blanco

El adipocito almacena ácidos grasos y su diámetro varía de 20 a 200  $\mu\text{m}$ . Contiene una gran gota de lípidos que desplaza al núcleo a la periferia, escasas mitocondrias, elementos antibacterianos, radicales libres y óxido nítrico, citocinas y adipocinas. Posee numerosos receptores, entre otros para reconocimiento de patógenos y lípidos, tipo *toll* o *scavenger*, respectivamente, así como para insulina, citocinas y hormonas como TSH, tiroideas, corticoides, estrógenos, andrógenos.

Como responsables del paso de adipocito blanco a beige y a pardo se han señalado entre otros la exposición al frío y las cantidades elevadas de noradrenalina por tiempo prolongado, así como a la irisina y la meteorina, miocinas liberadas durante el ejercicio.<sup>15</sup>

En los depósitos de este tejido se ha observado que la densidad de las fibras nerviosas simpáticas correlaciona positivamente con el desarrollo de grasa beige;<sup>16</sup> al respecto, estudios histoquímicos muestran que la exposición crónica al frío aumenta las fibras nerviosas noradrenérgicas. La transdiferenciación también se ha observado en pacientes con estrés prolongado por quemaduras,<sup>17</sup> en caquexia por cáncer y en cirugía bariátrica,<sup>18</sup> así como la conversión directa de tejido adiposo blanco a pardo en pacientes con feocromocitoma, tumor secretor de catecolaminas.<sup>19</sup>

#### Localización

El tejido adiposo blanco es el más abundante, está distribuido en todo el organismo y tiene varias áreas de depósito:

- *Subcutáneo*: corresponde a 80% del total y tiene diferencias marcadas entre el hombre y la mujer. Provee aislamiento térmico y tiene menor relación con el daño metabólico secundario a obesidad, sin embargo, recientemente se ha asociado con trombosis venosa<sup>20</sup> y disfunción de las células progenitoras.<sup>21</sup>
- *Perivascular*: da protección y soporte estructural e influye en la contractilidad y homeostasis de la pared vascular.<sup>20</sup>

- *Visceral*: se divide en omental o epiploico y mesentérico. Ocupa los espacios entre los órganos abdominales y los mantiene en su sitio; posee nódulos linfáticos y mayor cantidad de vasos sanguíneos y receptores adrenérgicos que el resto del tejido blanco. Los adipocitos en el tejido visceral expresan también un mayor número de receptores para corticoides y en obesidad se sobreexpresa la enzima 11 beta-hidroxisteroide dehidrogenasa, que a partir de glucocorticoides inactivos genera activos, los cuales estimulan la adipogénesis y aumentan la grasa visceral.<sup>22</sup>

El tejido adiposo visceral tiene mayor relación con la génesis del síndrome metabólico y la patología asociada con la obesidad.<sup>22</sup>

#### Omental

El tejido adiposo blanco que conforma el omento, cubre y conecta bazo, estómago, páncreas y colon. Además de adipocitos, tiene gran cantidad de macrófagos y linfocitos (B1, B2, LI-2, TCD4, TCD8, T reguladores y NKT). Los linfocitos se sitúan alrededor de los vasos sanguíneos y forman conglomerados denominados “puntos lechosos”.<sup>23</sup> Estos conglomerados colectan líquidos, partículas y bacterias de la cavidad peritoneal y son capaces de generar respuestas inmunes activadoras o supresoras y de reparación tisular peritoneal; su número aumenta cuando hay inflamación o infección abdominal.<sup>24</sup> Existe una interacción recíproca entre los adipocitos y los grupos de linfocitos para que el omento ejerza sus funciones metabólicas, inmunitarias y de regeneración de tejidos.

En estas agrupaciones, los linfocitos B1 pueden ser estimulados por patógenos y producir IgM o IgA y los linfocitos B2 en respuestas dependientes de T, producir además IgG. Sin embargo, en el omento se puede generar un ambiente toleragénico cuando los linfocitos B1, NKT y T reguladores producen IL10.<sup>25</sup> Como recolector, el omento es uno de los sitios principales al cual llegan metástasis de cáncer gastrointestinal y de ovario. Las células tumorales secretan TGF $\beta$ , que suprime la respuesta inmune y estimula a células mesoteliales para que segreguen factores de crecimiento y angiogénicos, lo cual, aunado a la transferencia de lípidos de los adipocitos a las células tumorales, favorece el rápido crecimiento de las metástasis.<sup>26</sup>

### Mesentérico

En este sitio, los islotes de tejido adiposo se encuentran de la siguientes formas:

- Conglomerados de linfocitos asociados con grasa, principalmente B1 e innatos tipo 2. Los LI-2 actúan como fagocitos, presentadores, secretan citocinas Th2 (IL4, IL5, IL6, IL13), estimulan la división de B1 y participan en la eliminación de parásitos.
- Nódulos linfáticos con linfocitos predominantemente LI-2.

### Funciones

- Protección mecánica y soporte.
- Almacén de lípidos.
- Metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.
- Regulación del apetito.
- Fagocitosis.
- Secreción de lípidos bioactivos, proteínas de fase aguda, moléculas inflamatorias, bactericidas, factores del complemento (B, D, C3), citocinas y adipocinas.
- Producción de glucocorticoides.
- Producción de hormonas sexuales.<sup>27</sup>

Algunos autores señalan su participación en el desarrollo de ciertas enfermedades como la de Crohn, ya que la grasa mesentérica se torna hiperplásica e hipertrófica y se desborda alrededor de los segmentos inflamados del intestino delgado, aumenta en ella la presencia de órganos linfoides terciarios y la densidad de vasos linfáticos. Se ha descrito, además, que el flujo linfático a través del mesenterio está alterado, lo que puede disminuir la captación antigénica y su función defensiva.<sup>28,29</sup>

### Tejido adiposo pardo

Considerado termogénico, este tejido está constituido por células de menor tamaño que el blanco, contienen múltiples gotas de lípidos (multilocular) y el color refleja los citocromos presentes en sus numerosas mitocondrias. Estos organelos poseen abundantes crestas y una actividad *sui generis*, debido a la función de la proteína desacoplante (UCP1), conocida inicialmente como termogenina, que modifica la fosforilación oxidativa. Dicha modificación le permite disminuir la producción de ATP y aumentar la cantidad de energía que se disipa como calor.<sup>30</sup>

Este mecanismo aumenta la oxidación de ácidos grasos y glucosa, mejora la sensibilidad a la insulina. Se activa con la oscuridad, el frío, el estrés (noradrenalina) y las hormonas tiroideas.<sup>31</sup> Al activarse, este tejido reduce el hipercolesterolemia y evita el desarrollo de aterosclerosis.<sup>32</sup>

El tejido pardo tiene numerosos capilares sanguíneos y terminaciones nerviosas noradrenérgicas involucradas en la regulación de su desarrollo y la termogénesis, funciones en las cuales también participan las neuronas sensoriales, situadas entre las células que integran este tejido.<sup>33,34</sup>

### Localización

Predomina en el recién nacido, principalmente en regiones interescapular, perirrenal e inguinal. En el adulto, estudios basados en la captación de glucosa, a través de tomografía por emisión de positrones y de <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucosa, lo han detectado en el cuello, disperso en tejido blanco y en regiones interescapular y supraclavicular. Está casi ausente en sujetos con obesidad y ancianos.<sup>35</sup>

### Funciones

- *Termogénesis adaptativa*: regula la temperatura corporal y se le ha llamado “glándula de la hibernación”.
- *Homeostasis metabólica*: disminuye triglicéridos circulantes y almacén de glucosa.
- *Secreción*: prostaglandinas, óxido nítrico, adiposina, citocinas y batocinas.<sup>36,37</sup>

### Tejido adiposo beige

Las células tienen un tamaño intermedio entre el observado en las integrantes del tejido blanco y las del pardo; se desarrollan en los lechos capilares del tejido adiposo.<sup>38</sup> Únicamente al ser estimuladas expresan en mitocondrias los componentes termogénicos característicos (UCP1) del adipocito pardo,<sup>12</sup> con lo cual responden ante estímulos como el frío y algunas citocinas.<sup>39</sup> En humanos, el envejecimiento celular impide la formación del adipocito beige por el frío.<sup>40</sup>

Además de los factores señalados en el párrafo correspondiente al tejido adiposo blanco, ciertos elementos del sistema inmune participan también en la transdiferenciación del adipocito beige. Así, se ha observado que la IL33 secretada por células del tejido adiposo activa a los linfocitos innatos LI-2, los cuales a través de elementos como el péptido met-



encefalina y citocinas<sup>39</sup> promueven la diferenciación en adipocitos beige.

Los LI-2 secretan IL5 e IL13, que activan a eosinófilos productores de IL4;<sup>39</sup> esta citocina activa al macrófago M 2, secretor de catecolaminas, y a los precursores celulares PDGFR $\alpha$ + para que se diferencien en adipocitos beige.<sup>41</sup> Lo señalado evidencia la importante participación de las citocinas tipo Th2 (IL4, IL5, IL13) en la génesis de este adipocito. Por lo contrario, el TGF (*transforming growth factor*)  $\beta$  la inhibe.<sup>5</sup>

#### Localización

Se encuentra inmerso en los tejidos blanco y pardo.

#### Funciones

Su fenotipo flexible le permite almacenar o eliminar energía acorde con las modificaciones ambientales o fisiológicas y solo expresa el componente UCP1 al ser estimulado.<sup>12</sup> Sin embargo, estudios en ratones

han mostrado que este adipocito tiene un mecanismo termogénico adicional e independiente del descrito, relacionado con el metabolismo de la creatina, el cual, como respuesta al frío o a la activación adrenérgica, utiliza energía y produce calor.<sup>42</sup>

Investigaciones recientes señalan que el tejido beige preactivado puede mejorar la tolerancia a la glucosa al ser trasplantado en ratones obesos.<sup>38</sup>

### Efectos de la obesidad en el tejido adiposo

La función del tejido adiposo se modifica cuando hay obesidad; el exceso de moléculas liberadas por los adipocitos alterados y por el resto de las células locales y de nuevo ingreso en este tejido, origina un nivel bajo pero constante de inflamación (figura 2), entre otras cosas. A la remodelación del tejido blanco por hipertrofia e hiperplasia de adipocitos se suma la remodelación vascular y de la matriz extracelular.<sup>43</sup>

Acorde con lo anterior, en obesidad sostenida hay fibroinflamación, lo cual exagera la alteración

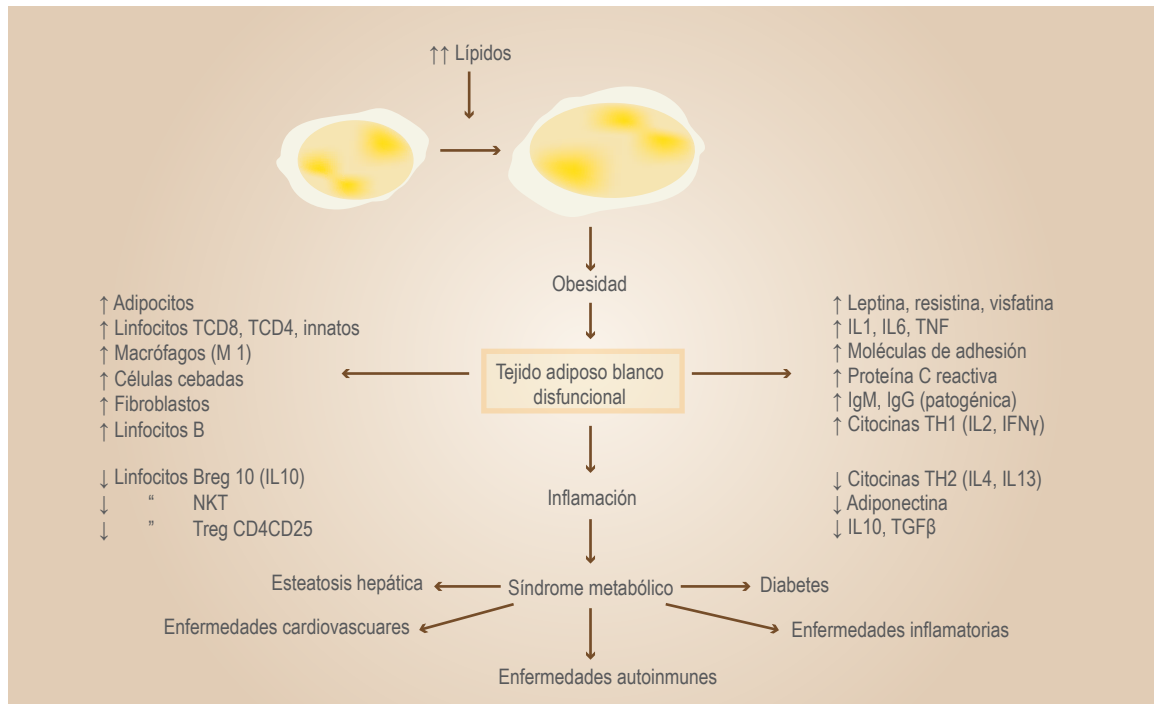


Figura 2. Alteraciones del tejido adiposo blanco y efectos inmunometabólicos. En la obesidad, tanto el número como la función normal de los integrantes celulares del tejido (columna izquierda) se alteran (columna derecha). El ambiente prooxidativo y proinflamatorio que se origina en este tejido induce resistencia a la insulina y daño en otros órganos, lo cual genera alteraciones inductoras del síndrome metabólico.

funcional del tejido adiposo, hay resistencia a la insulina y favorece la presentación de diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular. Incluso, se ha señalado que el tejido adiposo pardo puede modificar su actuación y funcionar como el blanco.

Se han planteado varios mecanismos<sup>44</sup> para explicar la patofisiología de los trastornos metabólicos inducidos por la obesidad, entre otros:

- Desbalance crónico de energía.
- Mayor captación por tejido adiposo de lípidos endógenos o provenientes de la dieta.
- Depósitos ectópicos de grasa y aumento de los normales con predominio del visceral.
- Expansión exagerada de adipocitos con limitación angiogénica que conduce a isquemia y fibrosis.
- Hipoxia.
- Apoptosis o necrosis de adipocitos.
- Toxicidad inducida por lípidos, con daño a integrantes celulares.
- Aumento de especies reactivas de oxígeno.
- Estrés oxidativo del retículo endoplásmico y disfunción mitocondrial.
- Ambiente prooxidativo que recluta células e induce polarización proinflamatoria.
- Disfunción del tejido adiposo blanco, con modificaciones celulares tanto en número como en función y moléculas secretadas, que originan alteraciones inmunometabólicas e inflamación (figura 2). Esta disfunción incapacita al tejido adiposo para manejar a los lípidos del organismo, por lo que empiezan a acumularse en tejidos no adiposos como hígado, músculo, hueso, corazón, promoviendo en ellos resistencia a la insulina, inflamación y disfunción metabólica.

### Células del tejido adiposo y modificaciones por obesidad

Numerosas células, de las cuales solo 50 % corresponde a los adipocitos, se encuentran en este tejido y participan en las funciones metabólicas e inmunitarias que ejerce en el individuo.

#### Célula madre mesenquimatosa

Son generadoras de diferentes tipos de adipocitos y de otras células como las de músculo y hueso, acorde con los estímulos locales o ambientales. En este tejido hay gran cantidad de células madre, por lo cual

se utiliza cada vez más en procedimientos como los involucrados en la regeneración de tejidos.<sup>45</sup>

En los sujetos con obesidad, el tejido adiposo subcutáneo contiene un conjunto disfuncional de células madre precursoras de adipocitos,<sup>21</sup> por cambios en el número y la forma de las mitocondrias.

Numerosos estudios han señalado que interacciones entre factores ambientales y genéticos son claves en el desarrollo de la obesidad. Al respecto, observaron que la obesidad induce cambios epigenéticos celulares por pérdida de metilación del ADN en ciertas regiones de las células madre mesenquimatosas. *TBX 15* es uno de los genes hipometilados en sujetos obesos y es un regulador de las mitocondrias, por lo que impacta el fenotipo metabólico de los adipocitos maduros y les impide una mayor expansión, el adecuado manejo de lípidos y la prevención de la lipotoxicidad.<sup>46</sup>

#### Preadipocito

Los precursores del adipocito son altamente fagocíticos y en condiciones normales ayudan a eliminar gérmenes.

En obesidad se activa su transformación en adipocitos o lipogénesis; si el ingreso de ácidos grasos en este tejido es muy elevado, el preadipocito no se transforma y se torna secretor de citocinas inflamatorias. En los ancianos disminuye la transformación y aumenta la proliferación de los preadipocitos inflamatorios, así como la lipotoxicidad y la disfunción del tejido adiposo, la cual se acentúa por la presencia de adipocitos senescentes.<sup>40</sup>

#### Adipocito

Las principales características de los diferentes tipos han sido descritas en los rubros correspondientes.

En obesidad proliferan y aumentan de volumen por la gran captación de lípidos, a un ritmo superior a la formación de vasos sanguíneos. Como consecuencia, pueden sufrir lipotoxicidad e hipoxia, lo cual conduce a disfunción, apoptosis, lisis o necrosis, con la consiguiente liberación de moléculas inflamatorias y quimioattractantes, las cuales inducen la llegada de numerosas células (macrófagos, monocitos, linfocitos). Estimulan, además, la activación proinflamatoria tanto de las células recién llegadas como de las locales, sobre las cuales pueden actuar como inductoras de su proliferación.

### Fibroblasto

A las funciones secretora de colágena, reparadora de tejidos y cicatricial, se añade su capacidad de movimiento a sitios dañados y la secreción de citocinas inflamatorias (IL1, L6, TNF), antivirales (IFN) y estimulantes de la producción celular (IL5: eosinófilos, IL11: plaquetas, GM-CSF: granulocitos).<sup>47</sup>

En los individuos senescentes y con obesidad, el número de fibroblastos se incrementa, así como la producción de elementos inflamatorios (citocinas) e intercelulares como la colágena, lo cual origina fibrosis en el tejido adiposo, daño que pudiera acentuarse como consecuencia del estímulo que sobre el fibroblasto ejerce el TGF- $\beta$  en obesidad.<sup>48</sup>

### Célula cebada

Puede derivar localmente de las células madre;<sup>49</sup> ejerce funciones antibacterianas, de fagocitosis y presentación de antígenos.

Con la secreción de citocinas (interleucinas 3, 4, 5, 6, 8, 10, 13, TNF, GM-CSF) y su contenido granular (histamina, PG, LT, etcétera) tiene una importante participación en la inflamación,<sup>47</sup> la cual acompaña a la disfunción por obesidad.

### Macrófagos

Comprenden 10 a 15 % de las células residentes en este tejido; fagocitan, procesan y presentan antígenos. Expresan principalmente el fenotipo M 2 (antiinflamatorio) con secreción de citocinas tipo Th2 (IL4, IL5, IL10, IL13) y TGF $\beta$ , el cual es inducido por varias células entre otros linfocitos NKT, TCD4+CD25+ y eosinófilos.<sup>50</sup>

En obesidad, la cantidad de macrófagos aumenta considerablemente como respuesta al microambiente proinflamatorio y prooxidativo del tejido adiposo, el cual recluta células e induce polarización proinflamatoria; la acumulación es mayor en los depósitos viscerales. Ingresan monocitos atraídos por CCL-2 o MCP1 (*monocyte chemoattractant protein*), quimiocina que además induce la proliferación de los macrófagos locales. El macrófago cambia su fenotipo a M-1 (clásico o inflamatorio), ejerce una importante actividad a través de la secreción de IL1, IL6, TNF y se ha señalado una relación positiva entre el número de macrófagos y el grado de resistencia a la insulina.<sup>51</sup>

Estas células endocitan ácidos grasos (LDL) a través de receptores basureros (*scavenger SRA* y

CD36),<sup>52</sup> lo que en exceso puede generar células espumosas y placas de aterosclerosis en diferentes sitios.

### Linfocitos

Las células B, Th, Tc, NK, NKT, así como los linfocitos T $\gamma\delta$ , LI-2 y TCD4CD25 FoxP3, se encuentran a diferente concentración en los distintos depósitos del tejido. En condiciones normales, la función celular del tejido adiposo está regulada por la coordinación entre los LI-2 y los eosinófilos, ambos secretores de citocinas tipo Th2 (IL4, IL5, IL10, IL13) e, importante, por la interacción de estos dos grupos celulares con los linfocitos TCD4+CD25+FoxP3.<sup>53</sup>

Estos linfocitos T reguladores, producen las citocinas antiinflamatorias TGF $\beta$  e IL10, así como las moléculas CTLA4 (T lymphocyte antigen 4) inactivadora del linfocito T. Las células TCD4+CD25+FoxP3 pueden, además, en momentos precisos inducir en otras células la secreción de citocinas tipo Th2 o ejercer su función antiinflamatoria y supresora de la respuesta inmune, para mantener la homeostasis de este tejido.<sup>54</sup>

En obesidad, en el tejido adiposo se incrementa la llegada de células Tc, en menor grado la de Th<sup>55</sup> y predomina la secreción de citocinas tipo Th1 (IFN $\gamma$ , IL2, TNF $\alpha$ ). La función de los linfocitos está alterada, ya que disminuyen los reguladores B10 (secretores de IL10), TCD4+CD25+FoxP3 y los NKT, que en el tejido adiposo a través de IL2 e IL7 estimulan la producción de los linfocitos innatos 2 y de los T reguladores.<sup>56</sup>

La acumulación de lípidos en el adipocito origina lisis, hipoxia y toxicidad, con daño en organelos. El estrés celular activa cascadas proinflamatorias de señalización molecular: genes PKC, *nuclear factor*  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) se sobreexpresan y hay producción de citocinas proinflamatorias (IL1, IL6, TNF), matriz extracelular y adipocinas.<sup>44</sup>

### Adipocinas

El tejido adiposo secreta adipocinas con actividad proinflamatoria como la leptina, visfatina y resistina, o antiinflamatoria como la adiponectina y la vaspina, las cuales funcionan como redes de señalización que comunican al tejido adiposo con diferentes órganos (cerebro, hígado, linfoides, etcétera) y regulan el metabolismo. En condiciones de obesidad, su secreción contribuye a un estado

bajo pero constante de inflamación, que promueve aterosclerosis y resistencia a la insulina.<sup>24</sup>

#### Leptina

Antes llamada proteína OB, es conocida también como la hormona de la saciedad. Es sintetizada, entre otras células, por las del tejido adiposo, hueso, músculo, macrófagos, neuronas y Th1. Regula el balance de energía<sup>57</sup> y cuando hay privación de alimentos, disminuye el gasto metabólico para conservar la energía requerida por los órganos vitales.

Participa en la termogénesis y en la regulación del apetito al suprimir neuropéptidos orexigénicos como el Y en el hipotálamo.<sup>58</sup> Interviene en la hematopoyesis, formación de hueso, angiogénesis, reproducción y función de órganos como el páncreas e intestino. Ha sido aprobada por la Food and Drug Administration para su uso en individuos con lipodistrofia generalizada.<sup>59</sup>

Participa en la respuesta inmune innata y adaptativa, activa macrófagos y linfocitos, dirige la respuesta hacia Th1 (IL2, IFN $\gamma$ ) y disminuye la función de TCD4CD25FoxP3. Aumenta la proliferación de los linfocitos T vírgenes (TCD4Ra) y Th17, así como la apoptosis de células como los neutrófilos y los eosinófilos.<sup>60</sup>

En elevadas cantidades, esta citocina favorece enfermedades autoinmunes y se asocia con obesidad y procesos inflamatorios.<sup>61</sup> Aumenta en obesidad, pero no siempre lleva a cabo su función supresora del apetito en los individuos que la presentan, debido a disfunción de sus receptores en hipotálamo.<sup>62</sup> Su deficiencia se manifiesta por obesidad, hiperfagia e hiperinsulinemia.

#### Adiponectina

Es sintetizada por el adipocito del tejido adiposo visceral e inhiben su producción el TNF, la leptina, los corticoides y la hipoxia. Tiene actividad antiinflamatoria: induce producción de IL10 e IL1Ra,<sup>63</sup> promueve la diferenciación de macrófagos al fenotipo M2, evita su transformación en célula espumosa y reduce la expresión de moléculas de adhesión endotelial, por lo cual ha sido considerada como un factor antiaterosclerosis y de protección vascular.<sup>64</sup>

Aumenta la proliferación de células epiteliales intestinales y disminuye su apoptosis; en ratones su administración revierte la inflamación intestinal.<sup>29</sup>

Guarda relación inversa con la masa del tejido adiposo y la edad. Disminuye en individuos senes-

centes u obesidad<sup>65</sup> y en pacientes con resistencia a la insulina. Su deficiencia se manifiesta por inflamación sistémica, disfunción endotelial, dislipidemia y aterosclerosis.

#### Visfatina

La sintetizan adipocitos viscerales. Participa en el metabolismo y la inmunidad. Interviene en la diferenciación de linfocitos B, inhibe la apoptosis de neutrófilos y se ha relacionado con inflamación. Mejora la sensibilidad a la insulina, pero favorece el depósito de grasa visceral. Visfatina se une al receptor para insulina, en un sitio diferente al utilizado por la insulina y reduce la liberación de glucosa por las células del hígado.<sup>66,67</sup>

#### Apelina

Es sintetizada por los adipocitos, mejora la homeostasis de la glucosa y puede actuar como pro o antiinflamatoria. Está involucrada en la función cardiovascular: aumenta la contractilidad cardíaca, promueve vasodilatación del endotelio, dependiente del NO, y reduce la presión sanguínea arterial.<sup>66</sup>

La apelina participa en el desarrollo y estabilidad de los vasos linfáticos.<sup>68</sup> Aumenta en el colon de ratones con colitis y en el tejido adiposo mesentérico de los pacientes con enfermedad de Crohn y se ha sugerido que incrementa la densidad de vasos linfáticos en esta enfermedad.<sup>69</sup>

Al estudiar el efecto de la administración de apelina en ratones con colitis, se observó mejoría de la enfermedad, con disminución de las moléculas inflamatorias (IL1, IL6 y TNF) y aumento del drenaje linfático.<sup>70</sup>

#### Zinc- $\alpha$ 2-glicoproteína

Molécula inicialmente caracterizada como un producto tumoral asociado con caquexia. Su expresión disminuye en obesidad y aumenta en caquexia; moviliza lípidos, es antiinflamatoria y estimula la producción de adiponectina por los adipocitos.<sup>71</sup> Correlaciona directamente con la creatinina sérica y aumenta en pacientes con alto grado de filtración glomerular, por ello ha sido propuesta como un marcador precoz de nefropatía diabética.<sup>72</sup>

#### Proteína unidora de ácidos grasos

Es producida por los adipocitos, participa en el transporte y metabolismo de lípidos, aumenta la

producción de glucosa y correlaciona con obesidad y enfermedad metabólica;<sup>73</sup> aumenta en mujeres con diabetes mellitus gestacional y resistencia severa a la insulina.<sup>74</sup> Ha sido señalada como un marcador de enfermedades metabólicas y cardiovascular.<sup>75</sup>

#### Asprosina

Este polipéptido se expresa en adipocitos blancos y actúa en hígado estimulando la producción de glucosa e insulina. Aumenta en obesidad y sus niveles se relacionan con resistencia a la insulina.<sup>76</sup>

#### Neuroregulina 4

Nrg4 es producida por los tejidos adiposos blanco y pardo. Protege contra resistencia a la insulina inducida por la dieta y atenúa la señalización lipogénica hepática, lo que le confiere potencial terapéutico contra el hígado graso y trastornos metabólicos, como la diabetes por obesidad.<sup>77</sup>

#### Batocinas

Es el nombre que recibe un grupo de moléculas derivadas del tejido adiposo pardo y comprende entre otras a factores de crecimiento: endotelial vascular, nervioso y de fibroblastos. Estas moléculas promueven el crecimiento del tejido, así como su inervación, vascularización y flujo sanguíneo.<sup>78</sup>

SLIT2 (Slit homologue 2 protein)<sup>36</sup> y PM20DI (peptidase M20 domain-containing protein 1). Regulan la homeostasis de la glucosa y el gasto de energía.<sup>37</sup>

#### Triyodotironina

La T3 es una de las moléculas más importantes de este grupo. El tejido pardo posee D2 (*thyroxine deiodinase*), enzima que transforma a T4 en T3.<sup>79</sup> T3 participa en termogénesis, al unirse a receptor nuclear y modular genes UCP1.<sup>80</sup>

### Conclusión

El tejido adiposo se perfila como uno de los más importantes reguladores inmunoendocrinos de la homeostasis del organismo. Asimismo, su capacidad tanto local como sistémica para incidir en otros órganos, a través de sus redes de citocinas y adipocinas, debe ser considerada, ya que alteraciones de este tejido que es el órgano central de la inflamación en obesidad, rápidamente se relaciona con el daño a epitelios, vasos sanguíneos, piel y órganos como el hígado y el corazón. Es necesario profundizar en el estudio de la función inherente a sus células y moléculas excitadas, ya que, a través de ellas, participa importantemente tanto en la regulación neuroinmunoendocrina como en la patología del organismo

### Referencias

1. Barquissau V, Beuzelin D, Pisani DF, Beranger GE, Mairal A, Montagner A, et al. White-to-brite conversion in human adipocytes promotes metabolic reprogramming toward fatty acid-anabolic and catabolic pathways. *Mol Metab.* 2016;5(5):352-365. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.03.002
2. Sidossis LS, Porter C, Saraf MK, Børsheim E, Radhakrishnan RS, Chao T, et al. Browning of subcutaneous white adipose tissue in humans after severe adrenergic stress. *Cell Metab.* 2015;22(2):219-227. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.06.022
3. Cinti S. Pink adipocytes. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(9):651-666. DOI: 10.1016/j.tem.2018.05.007
4. Charriere G, Cousin B, Arnaud E, André M, Bacou F, Penicaud L, et al. Preadipocyte conversion to macrophage evidence of plasticity. *J Biol Chem.* 2003;278(11):9850-9855. DOI: 10.1074/jbc.M210811200
5. Wang W, Sale P. Control of brown and beige fat development. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(11):691-702. DOI: 10.1038/nrm.2016.96
6. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, Walden TB, Lassmann T, Petrovic N, et al. Myogenic gene expression signature establishes that Brown and White adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(11):4401-4406. DOI: 10.1073/pnas.0610615104
7. Ussar S, Lee Y, Darkel SN, Boucher J, Haering MF, Kleinridders A, et al. ASC-1, PAT2 and P2RX5 are cell surface markers for white, beige and brown adipocytes. *Sci Transl Med.* 2014;6(247):247ra103. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008490

8. Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, Huang TL, Winnay JN, Taniguchi CM, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature*. 2008;454(7207):100-1004. DOI: 10.1038/nature07221
9. Elsen M, Raschke S, Tennagels N, Schwahn U, Jelenik T, Roden M, et al. BMP4 and MBP7 induce the white-to-brown transition of primary human adipose stem cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2014;306(5):C431-C440. DOI: 10.1152/ajpcell.00290.2013
10. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Models Mech*. 2012;5(5):588-594. DOI: 10.1242/dmm.009662
11. Billon N, Dani C. Developmental origins of the adipocyte lineage: new insights from genetics and genomics studies. *Stem Cell Rev Rep*. 2012;8(1):55-66. DOI: 10.1007/s12015-011-9242-x
12. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2):366-376. DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.016
13. Vohl ME, Sladek R, Robitaille J, Gurd S, Marceau P, Richard D, et al. A survey of genes differentially expressed in subcutaneous and visceral adipose tissue in men. *Obes Res*. 2004;12(8):1217-1222. DOI: 10.1038/oby.2004.153
14. Rehrer CW, Karimpuour-Fard A, Hernandez TI, Law CK, Stob N, Hunter L, et al. Regional differences in subcutaneous adipose tissue gene expression. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(11):2168-2173. DOI: 10.1038/oby.2012.117
15. Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, Gerber KK, Szpyt J, Robinson MM, et al. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metab*. 2015;22(4):734-740. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.08.001
16. Wang QA, Tao C, Gupta R, Scherer P. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med*. 2013;19:1338-1344.
17. Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucosa homeostasis. *J Clin Invest*. 2015;125(2):478-486. DOI: 10.1172/JCI78362
18. Kajimura S, Spiegelman BM, Seale P. Brown and beige fat: physiological roles beyond heat generation. *Cell Metab*. 2015;22(4):546-559. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.09.007
19. Frontini A, Vitali A, Peregrini J, Murano I, Romiti C, Ricquier D, et al. White-to-brown transdifferentiation of omental adipocytes in patients affected by pheochromocytoma. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(5):950-959. DOI: 10.1016/j.bbailip.2013.02.005
20. Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. *Cardiovascular Res*. 2017;113(9):1046-1054. DOI: 10.1093/cvr/cvx086
21. Pachón-Peña G, Serena C, Ejerque M, Petriz J, Durán X, Oliva-Olivera W, et al. Obesity determines the immunophenotypic profile and functional characteristics of human mesenchymal stem cells from adipose tissue. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(4):464-475. DOI: 10.5966/sctm.2015-0161
22. Wolf G. Glucocorticoids in adipocytes stimulate visceral obesity. *Nutr Rev*. 2002;60(5 Pt 1):148-151. DOI: 10.1301/00296640260093823
23. Rangel-Moreno J, Moyron-Quiroz JE, Carragher DM, Kusser K, Hartson L, Moquin A, et al. Omental milky spots develop in the absence of lymphoid tissue-inducer cells and support B and T cell responses to peritoneal antigens. *Immunity* 2009;30(5):731-743. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.03.014
24. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010-1013. DOI: 10.2337/db06-1656
25. Sag D, Krause P, Hefrick CC, Kronenberg M, Wingender G. IL-10 producing NKT10 cells are a distinct regulatory invariant NKT cell subset. *J Clin Invest*. 2014;124(9):3725-3740. DOI: 10.1172/JCI72308
26. Koppe MJ, Nagtegaal ID, de Wilt JH, Ceelen WP. Recent insights into the pathophysiology of omental metastases. *J Surg Oncol*. 2014;110(6):670-675. DOI: 10.1002/jso.23681
27. Wang F, Vihma V, Soronen J, Turpeinen U, Hämäläinen E, Savolainen-Peltonen H, et al. 17β estradiol and estradiol fatty acyl esters and estrogen-converting enzyme expression in adipose tissue in obese men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4923-4931. DOI: 10.1210/jc.2013-2605

28. Randolph GJ, Bala S, Rahier F, Johnson MW, Wang PL, Nalbantoglu I, et al. Lymphoid aggregates remodel lymphatic collecting vessels that serve mesenteric lymph nodes in Crohn disease. *Am J Pathol.* 2016;186(12):3066-3073 DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.07.026
29. Weidenger C, Ziegler J, Letizia M, Schmidt F, Siegmund B. Adipokines and the role in intestinal inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:1974-1978. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01974
30. Fedorenko A, Lishko P, Kirichok Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell.* 2012;151(2):400-413. DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.010
31. Martínez-Sánchez N, Moreno-Navarrete JM, Contreras C, Rial-Pensado E, Ferno J, Nogueiras R, et al. Thyroid hormones induce browning of white fat. *J Endocrinol.* 2016;232(2):351-362. DOI: 10.1530/JOE-16-0425
32. Berbée JF, Boon MR, Khedoe PP, Bartelt A, Schlein C, Worthmann A, et al. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development. *Nat Commun* 2015;6:6356. DOI: 10.1038/ncomms7356
33. Vaughan C, Bartness TJ. Anterograde transneuronal viral tract tracing reveals central sensory circuits from brown fat and sensory denervation alters its thermogenic responses. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;302:R1049-R-1058. DOI: 10.1152/ajpregu.00640.2011
34. Ryu V, Garretson J, Liu Y, Vaughan CH, Bartness TJ. Brown adipose tissue has sympathetic-sensory feedback circuits. *J Neurosci.* 2015;35(5):2181-2190. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3306-14.2015
35. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E444-E-452.
36. Svensson KJ, Long JZ, Jedrychowski MP, Cohen P, Lo JC, Serag S, et al. A secreted Slit2 fragment regulates adipose tissue thermogenesis and metabolic function. *Cell Metab* 2016;23:454-466.
37. Long J, Svensson KJ, Bateman LA, Lin H, Kamenecka T, Lokurkar IA, et al. The secreted enzyme PM20D1 regulates lipidated amino acid uncouplers of mitochondria. *Cell.* 2016;166(2):424-435. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.071
38. Min SY, Kady J, Nam M, Rojas-Rodríguez R, Berkenwald A, Kim JH, et al. Human "brite/beige" adipocytes develop from capillary networks, and their implantation improves metabolic homeostasis in mice. *Nat Med* 2016;22(3):312-318. DOI: 10.1038/nm.4031
39. Lee MW, Odegaard J, Mukundau L, Qiu Y, Molofsky AB, Nussbaum JC, et al. Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis. *Cell.* 2015;160(0):74-87. DOI: 10.1016/j.cell.2014.12.011
40. Berry D, Jiang Y, Arpke R, Close EL, Uchida A, Reading D, et al. Cellular aging contributes to failure of cold induced beige adipocyte formation in old mice and humans. *Cell Metab.* 2017;25(1):166-181. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.10.023
41. Qiu Y, Nguyen K, Odegaard JI, Cui X, Tian X, Locksley RM, et al. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell.* 2014;157(6):1292-1308. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.066
42. Kazak L, Chouchani ET, Jedrychowski MP, Erickson BK, Shinoda K, Cohen P, et al. A creatine-drivers substrate cycle enhances energy expenditure and thermogenesis in beige fat. *Cell.* 2015;163(3):643-655. DOI: 10.1016/j.cell.2015.09.035
43. Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia.* 2016;59(6):1075-1088. DOI: 10.1007/s00125-016-3933-4
44. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature.* 2017;542(7640):177-185. DOI: 10.1038/nature21363
45. Kim BS, Tilstam PV, Springeberg-Jung K, Boecker AH, Schmitz C, Heinrichs D, et al. Characterization of adipose tissue macrophages and adipose-derived stem cells in critical wounds. *Peer J.* 2017;5:e 2824. DOI: 10.7717/peerj.2824
46. Ejarque M, Caperuelo-Mallafré V, Serena C, Maymo-Masip E, Durán X, Díaz-Ramos A, et al. Adipose tissue mitochondrial dysfunction in human obesity is linked to a specific DNA methylation in adipose-derived stem cells. *Int J Obesity.* 2018;43:1256-1268. DOI: 10.1038/s41366-018-0219-6

47. Vega-Robledo GB. *Inmunología básica y su correlación clínica*. México: Editorial Médica Panamericana; 2014.
48. Bourlier V, Sengenès C, Zakaroff-Girard A, Decaunes P, Wdziekonski B, Galitzky J, et al. TGF- $\beta$  family members are key mediators in the induction of myofibroblast phenotype of human adipose tissue progenitor cells by macrophages. *PLoS One*. 2012;7(2):e31274. DOI: 10.1371/journal.pone.0031274
49. Poglio S, De Toni-Costes F, Arnaud E, Laharrague P, Espinosa E, Casteilla L, et al. Adipose tissue as a dedicated reservoir of functional mast cell progenitors. *Stem Cells*. 2010;28(11):2065-2072. DOI: 10.1002/stem.523
50. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, Ricardo-Gonzalez RR, Jouihan HA, Bando JK, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*. 2011;332(6026):243-247. DOI: 10.1126/science.1201475
51. Travers RL, Motta AC, Betts JA, Bouloumié A3, Thompson D. The impact of adiposity on adipose tissue-resident lymphocyte activation in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(5):762-769. DOI: 10.1038/ijo.2014.195
52. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, Yin K, Tang CK, et al. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2013;424:245-252. DOI: 10.1016/j.cca.2013.06.006
53. Cautivo K, Molofsky AB. Regulation of metabolic health and adipose tissue function by group2 innate lymphoid cells. *Eur J Immunol*. 2016;46(6):1315-1325. DOI: 10.1002/eji.201545562
54. Becker M, Levings MK, Daniel C. Adipose-tissue regulatory T cells: critical player in adipose-immune crosstalk. *Eur J Immunol*. 2017;47(11):1867-1874. DOI: 10.1002/eji.201646739
55. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8<sup>+</sup> effector cell contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med*. 2009;15(8):914-920. DOI: 10.1038/nm.1964
56. Lynch L, Michelet X, Zhang S, et al. Regulatory iNKT cells lack expression of the transcription factor PLZF and control the homeostasis of T (reg) cells and macrophages in adipose tissue. *Nat Immunol*. 2015;16(1):85-95. DOI: 10.1038/ni.3047
57. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem*. 2004;50(9):1511-1525. DOI: 10.1373/clinchem.2004.032482
58. Vera F, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, González-Gay MA, et al. Obesity, fat mass and immune system: role for leptin. *Front Physiol*. 2018;9:640. DOI: 10.3389/fphys.2018.00640
59. Sinha G. Leptin therapy gains FDA approval. *Nat Biotechnol*. 2014;32(4):300-302. DOI: 10.1038/nbt0414-300b
60. Sun Z, Dragon S, Becker A, Gounni AS, Gounni AS. Leptin inhibits neutrophil apoptosis in children via ERK/NF $\kappa$ B dependent pathways. *PLoS One*. 2013;8(1):e55249. DOI: 10.1371/journal.pone.0055249
61. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:72-77. DOI: 10.3389/fendo.2013.00071
62. Williams LM. Hypothalamic dysfunction in obesity. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(4):521-533. DOI: 10.1017/S002966511200078X
63. Wolf AM, Wolf C, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1Ra in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(2):630-635. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.145
64. Hara K, Yamauchi T, Imai Y, Manabe I, Nagai R, Kadowaki T, et al. Reduced adiponectin levels is associated with severity of coronary artery disease. *Int Heart J*. 2007;48(2):149-153. DOI: 10.1536/ihj.48.149
65. Holguín F, Rojas M, Brown LA, Fitzpatrick AM. Airway and plasma leptin and adiponectin in lean and obese asthmatics and controls. *J Asthma*. 2011;48(3):217-223. DOI: 10.3109/02770903.2011.555033
66. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity. *Med Sci Monit*. 2006;12(6):112-119.



67. Adeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr Med Chem.* 2008;15(18):1851-1862. DOI: 10.2174/092986708785133004
68. Kim JD, Kang Y, Kim J, Papangeli I, Kang H, Wu J, et al. Essential role of apelin signaling during lymphatic development in zebrafish. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(2):338-345. DOI: 10.1161/atvbaha.113.302785
69. Hang S, Wang G, Quiu S, Wang HQ, Gómez G, Englander EW, et al. Increased colonic apelin production in rodents with experimental colitis and in human with IBD. *Regul Pept.* 2007;142(3):131-137. DOI: 10.1016/j.regpep.2007.02.002
70. Ge Y, Li Y, Chen Q, Zhu W, Zuo L, Guo Z, et al. Adipokine apelin ameliorates chronic colitis in IL-10(-/-) mice by promoting intestinal lymphatic functions. *Biochem Pharmacol.* 2018;148:2012-212. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.01.011
71. Bing C, Mracek T, Gao D, Trayhurn P. Zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein: an adipokine modulator of body fat mass? *Int J Obes (Lond).* 2010;34(11):1559-1565. DOI: 10.1038/ijo.2010.105
72. Wang Y, Li Y, Zhang S, Zhao JY, Liu CY. Adipokine zinc-alpha-2-glycoprotein as a novel urinary biomarker presents earlier than microalbuminuria in diabetic nephropathy. *J Int Med Res.* 2016;44(2):278-286. DOI: 10.1177/0300060515601699
73. Hotamisligil GS, Bernlohr DA. Metabolic function of FABP-mechanisms and therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(10):592-605. DOI: 10.1038/nrendo.2015.122
74. Li Y, Xiao R, Li CP, Huangfu J, Mao JF. Increased plasma levels of FABP4 and PTEN is associated with more severe insulin resistance in women with gestational diabetes mellitus. *Med Sci Monit.* 2015;21:426-431. DOI: 10.12659/MSM.892431
75. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clin Med Insights Cardiol.* 2014;8(Suppl 3):23-33. DOI: 10.4137/CMC.S17067
76. Kajimura S. Adipose tissue in 2016: Advances in the understanding of adipose tissue biology. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(2):69-70. DOI: 10.1038/nrendo.2016.211
77. Wang GX, Zhao XY, Meng ZX, Kern M, Dietrich A, Chen Z, et al. The Brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuating hepatic lipogenesis. *Nat Med.* 2014;20(12):1436-1443. DOI: 10.1038/nm.3713
78. Hansen MJ, Broeders E, Samms RJ, Vosselman MJ, Van der-Lans A, Adams AC, et al. Serum FGF21 levels are associated with brown adipose tissue activity in humans. *Sci Rep.* 2015;5:10275-1082. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep10275>
79. Lombardi A, Senese R, De Matteis R, Busiello RA, Cioffi F, Goglia F, et al. 3,5-diiodo-L-thyronine activates brown adipose tissue thermogenesis in hypothyroid rats. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116498. DOI: 10.1371/journal.pone.0116498
80. Villarroya J, Cereijo R, Villarroya F. An endocrine role for brown adipose tissue? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305(5):E567-E572. DOI: 10.1152/ajpendo.00250.2013

## Correlation: not all correlation entails causality

## Correlación: no toda correlación implica causalidad

Ivonne Roy-García,<sup>1</sup> Rodolfo Rivas-Ruiz,<sup>1</sup> Marcela Pérez-Rodríguez,<sup>1</sup> Lino Palacios-Cruz<sup>2</sup>

### Abstract

The concept of correlation entails having a couple of observations (X and Y), that is to say, the value that Y acquires for a determined value of X; the correlation makes it possible to examine the trend of two variables to be grouped together. We know that, with increasing age, blood pressure figures also increase, therefore, if we want to answer a research question like “what is the connection between age and blood pressure?” the relevant statistical test is a correlation test. This test makes it possible to quantify the magnitude of the correlation between two variables, but it is also helpful for predicting values. If these variables had a perfect correlation, the value of the variable Y could be deduced by knowing the value of X. Because of these advantages, the correlation is one of the most frequently used tests in the clinical setting since, in addition to measuring the direction and magnitude of the association of two variables, it is one of the foundations for prediction models, such as linear regression model, logistic regression model and Cox proportional hazards model.

**Keywords:** Clinical research; Prediction models; Statistical correlation

Este artículo debe citarse como: Roy-García I, Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez Marcela, Palacios-Cruz L. Correlación: no toda correlación implica causalidad. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):354-360

### ORCID

Ivonne Roy-García, 0000-0002-1859-3866; Rodolfo Rivas-Ruiz, 0000-0002-5967-7222;  
Marcela Pérez-Rodríguez, 0000-0003-3417-3201; Lino Palacios-Cruz, 0000-0001-9533-2996

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Centro de Adiestramiento en Investigación Clínica, Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Psiquiatría Dr. Ramón de la Fuente, Subdirección de Investigaciones Clínicas, Ciudad de México, México

Correspondencia: Rodolfo Rivas-Ruiz. rivasrodolfo@gmail.com

Recibido: 2019-07-30

Aceptado: 2019-08-01

DOI: 10.29262/ram.v66i3.651



## Resumen

El concepto de correlación implica contar con un par de observaciones (X y Y), es decir, el valor que toma Y para determinado valor de X; la correlación permite examinar la tendencia de dos variables a ir juntas, por ejemplo, sabemos que al incrementar la edad también aumentan las cifras de presión arterial, por lo tanto, si queremos responder una pregunta de investigación como ¿cuál es la relación entre edad y presión arterial?, la prueba estadística pertinente es una prueba de correlación. Esta prueba permite cuantificar la magnitud de la correlación entre dos variables y ayuda a predecir valores. Si estas variables tuvieran una correlación perfecta se podría inferir el valor de la variable Y conociendo el valor de X. Debido a estas ventajas, la correlación es una de las pruebas más usadas en el ámbito clínico, ya que además de medir la dirección y magnitud de la asociación de dos variables, es uno de los fundamentos de los modelos de predicción, como los modelos de regresión lineal, logística y riesgos proporcionales de Cox.

**Palabras clave:** Investigación clínica; Modelos de predicción; Correlación estadística

*La cantidad de escritos de una profesión se correlaciona con su vitalidad y actividad, mientras que su calidad es un indicador aproximado de su estado intelectual*

SIR ROBERT HUTCHISON (1871-1960)

## Antecedentes

En artículos previos de la serie de Metodología de la investigación se abordó la manera de elegir una prueba estadística considerando el objetivo de la investigación, el tipo y distribución de las variables. Para determinar diferencia de medias en dos grupos no relacionados y variables cuantitativas de distribución normal se utiliza la prueba de t de Student, pero si lo que se quiere es predecir un desenlace dicotómico ajustando por distintas variables de confusión, la prueba estadística pertinente es el modelo de regresión logística múltiple. En este artículo abordaremos las pruebas estadísticas que permiten conocer la fuerza de asociación o relación entre dos variables cuantitativas u ordinales y cuyo resultado se expresa mediante el coeficiente de correlación. Si ambas variables se encuentran con distribución normal, calculamos la correlación de Pearson, si no se cumple este supuesto de normalidad o se trata de variables ordinales se debe calcular la correlación de Spearman<sup>1,2</sup>

## Correlación de Pearson

El coeficiente de correlación de Pearson fue introducido por Galton en 1877 y desarrollado más adelante por Pearson. Es un indicador usado para describir

cuantitativamente la fuerza y dirección de la relación entre dos variables cuantitativas de distribución normal y ayuda a determinar la tendencia de dos variables a ir juntas, a lo que también se denomina covarianza.

A continuación se muestra la fórmula para calcular el coeficiente de correlación de Pearson, la cual considera en el numerador la covarianza (suma de productos xy) y en el denominador, la raíz del producto de las sumas de cuadrados de ambas variables.

$$r_s = \frac{n\sum XY - (\sum x)(\sum Y)}{\sqrt{[n\sum x^2 - (\sum x)^2][n\sum Y^2 - (\sum Y)^2]}}$$

Ejemplo: para conocer la fuerza de asociación entre las variables del índice triglicéridos/glucosa y circunferencia abdominal, al ser variables cuantitativas de distribución normal la prueba estadística adecuada es la de correlación de Pearson.

## Correlación de Spearman

La correlación de Spearman o también conocida como rho de Spearman es el análogo no paramétrico de la correlación de Pearson. Se utiliza para

variables cuantitativas de libre distribución o con datos ordinales. La correlación de Spearman se basa en la sustitución del valor original de cada variable por sus rangos, tal como se puede observar en su fórmula. Para calcularla se requiere que se ordenen los valores de cada sujeto para cada variable X, Y, además de que se asigne un rango. Si existe una correlación fuerte, los rangos deben ser consistentes: bajos rangos de X se correlacionarán con bajos rangos de Y.<sup>3</sup>

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

Donde:

$\sum d^2$  = sumatoria de la diferencia de rangos  
n = número de pares (X, Y)

Ejemplo: si un investigador quiere determinar si existe correlación entre la saturación arterial de oxígeno y el estadio del pie diabético, la prueba estadística pertinente será la de correlación de Spearman.<sup>4</sup>

### Interpretación y uso del coeficiente de correlación

El coeficiente de correlación se representa con una “r” y puede tomar valores que van entre -1 y +1. Un resultado de 0 significa que no hay correlación, es decir, el comportamiento de una variable no se relaciona con el comportamiento de la otra variable. Una correlación perfecta implica un valor de -1 o +1, lo cual indicaría que al conocer el valor de una variable sería posible determinarse el valor de la

otra variable. Entre más cercano a 1 sea el coeficiente de correlación, mayor la fuerza de asociación (cuadro 1).

Además de analizar el coeficiente de correlación también debemos considerar el signo de este, que nos permite conocer la dirección de la correlación.<sup>5</sup> Un signo positivo implica que al aumentar la variable X también aumenta la variable Y, como ejemplo podemos encontrar que al aumentar la edad (X) aumenta la presión arterial (Y), mientras que un signo negativo implica que al aumentar la variable X disminuye la variable Y, tal como sucede con el índice tabáquico y el VEF<sub>1</sub>; al aumentar el índice tabáquico (X) disminuye el VEF<sub>1</sub> (Y).

Las hipótesis que es posible plantearse mediante una correlación son las siguientes:

H<sub>0</sub>: r = 0, no existe correlación.

H<sub>a</sub>: r ≠ 0, existe correlación y está puede ser positiva o negativa.

### Diagrama de dispersión

Para examinar visualmente una correlación se utiliza un diagrama de dispersión, el cual nos permite conocer el comportamiento de ambas variables. Cada uno de los puntos representa la intersección de un par de observaciones (X, Y). Con un suficiente número de datos podemos crear un diagrama de dispersión para observar la fuerza y dirección de la relación.

En la figura 1 puede apreciarse una correlación perfecta positiva; en este tipo de correlación es posible inferir un valor de Y si conocemos el valor de X, dado que se modifican constantemente. Por



Figura 1. Correlación positiva.

Cuadro 1. Interpretación del coeficiente de correlación

0	Sin correlación
± 0.20	Correlación débil
± 0.50	Correlación moderada
± 0.80	Correlación buena
	Correlación perfecta

Parámetros solo de referencia, no deben ser considerados como estrictos puntos corte. Estos valores son afectados por el tamaño de muestra.

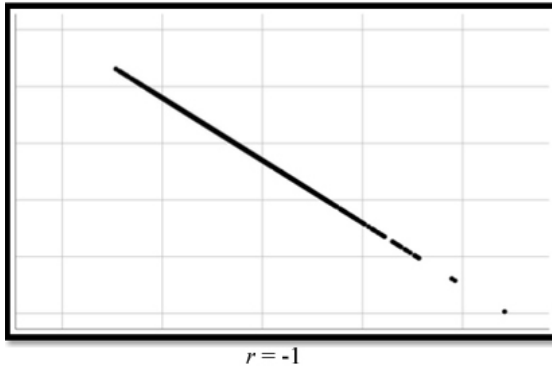


Figura 2. Correlación negativa.

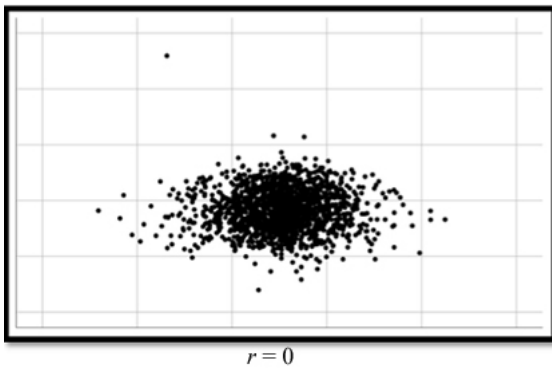


Figura 3. Diagrama de dispersión que muestra dos variables no correlacionadas.

ejemplo, si las variables edad y peso mostraran una correlación de + 1, con solo conocer el valor de edad podríamos determinar el peso de un niño. Sin embargo, es poco común encontrar este tipo de correlación, lo común es encontrar que las variables X y Y varían proporcionalmente y no siguen un patrón constante.

En la figura 2 se puede observar una correlación perfecta negativa. Es decir, al incrementar X disminuye el valor de Y, tal como podría ocurrir con las variables edad y masa muscular. Al aumentar la edad, disminuye la masa muscular.

En la figura 3 no es posible observar una relación lineal entre ambas variables. La variación observada entre una y otra es por efecto del azar. Esto ocurriría si quisiéramos mostrar la correlación entre consumo de chocolate al día y el coeficiente intelectual.

### Significancia estadística del coeficiente de correlación

El coeficiente de correlación, así como otras pruebas estadísticas es dependiente del tamaño de muestra. Correlaciones de 0.20 pueden ser significativas con tamaños de muestras mayores, mientras que esta no será significativa si la muestra es pequeña, <sup>6</sup>

### Causalidad y correlación

Resulta necesario distinguir los conceptos de causalidad y correlación. La presencia de una correlación estadística entre dos variables no necesariamente implica causalidad, es necesario reflexionar acerca de algunas características que cuando se cumplen son sugerentes de una relación causal, como lo explicó sir Austin Bradford Hill varias décadas atrás. Por ejemplo, podríamos tener una correlación positiva y significativa entre las variables consumo de chocolate al día y el coeficiente intelectual, aún siendo significativa desde el punto de vista estadístico, no existe manera de explicar la plausibilidad biológica entre ambas variables.<sup>7,8</sup>

### Coefficiente de determinación

Cuando exploramos una correlación lineal entre variables cuantitativas, parte de la variación de la variable Y puede ser debida a X. Sin embargo, en alguna proporción esta variabilidad se deberá a otros factores o como efecto del azar. El coeficiente de determinación puede ser calculado para mostrarnos la proporción de variabilidad de la variable y que es atribuida a la relación lineal con X.

El coeficiente de determinación se obtiene elevando al cuadrado el valor del coeficiente de correlación ( $r^2$ ). El coeficiente de determinación podrá tomar valores entre 0 y 1. Valores cercanos a 1 implican que una gran proporción de la variabilidad de y es explicada por X. Al llevar a cabo una correlación entre masa muscular y consumo máximo de  $O_2$  en pacientes con insuficiencia cardiaca encontramos un coeficiente de correlación,  $r = 0.7$  ( $p < 0.0001$ ), el valor de  $R^2$  será de 0.49, es decir, 49 % del consumo máximo de  $O_2$  puede ser atribuido a la masa muscular.<sup>9</sup>

### Ejemplo

Supongamos que el objetivo de un estudio es determinar si existe relación entre índice de masa corporal y porcentaje de grasa corporal por densito-

metría ósea. Nuestra hipótesis nula es que no existe relación y por lo tanto  $r = 0$  y no existe correlación. La hipótesis alterna es que existe relación entre estas variables y que la asociación es positiva y por lo tanto  $r$  es distinto a 0.

A continuación, se muestran los pasos para la determinación de la correlación:

1. Determinar el tipo de distribución de las variables.
2. Al calcular las pruebas de normalidad encontramos que ambas variables tienen libre distribución, ya que la prueba de hipótesis de normalidad Kolmogorov-Smirnov muestra un

valor de  $p < 0.05$ , por tanto, asumimos que nuestras variables tienen libre distribución (figura 4).

3. En virtud de que las variables de estudio tienen libre distribución, calcularemos la rho de Spearman.
4. En SPSS seleccionamos la opción de analizar y correlaciones bivariadas (figura 5).
5. Dado que nuestras variables presentan libre distribución, seleccionamos la opción de correlación de Spearman (figura 6).
6. Al analizar los resultados de la correlación, encontramos un coeficiente de correlación de

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
IMC SUST. 1	.062	1688	.000	.960	1688	.000
porcent_grasa 1	.045	1688	.000	.994	1688	.000

Figura 4. Resultado de la prueba de normalidad para índice de masa corporal (IMC) y porcentaje de grasa.

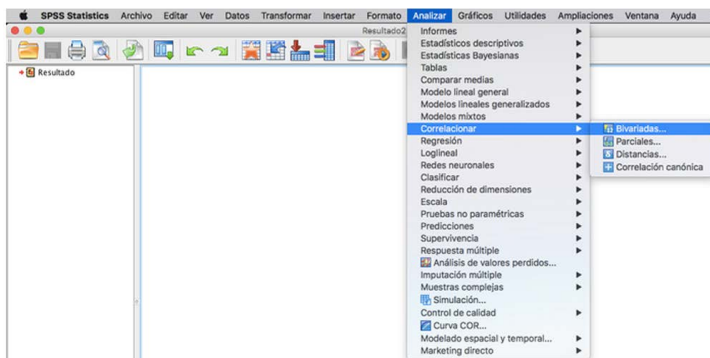


Figura 5. Pasos para llevar a cabo una correlación en SPSS.

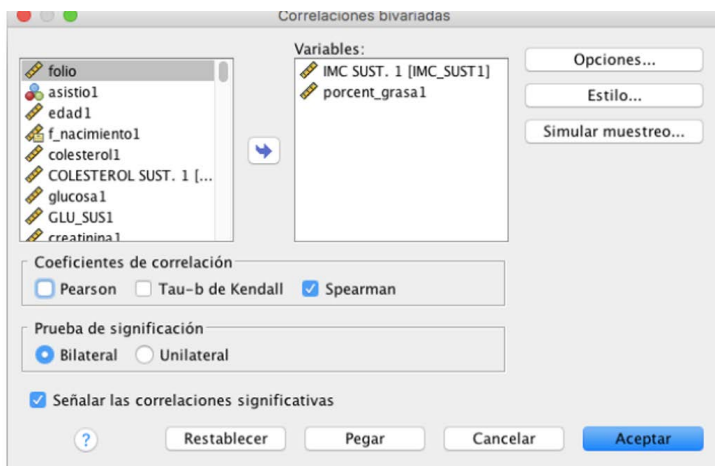


Figura 6. Pasos para llevar a cabo una correlación en SPSS.

0.69, con un valor de  $p < 0.001$ . Estos resultados nos muestran que la fuerza de asociación entre estas variables es de moderada a buena, se observa una correlación significativa, es decir que no es atribuible al azar. Al aumentar el índice de masa corporal se incrementa el porcentaje de grasa corporal (figura 7).

7. Para realizar el diagrama de dispersión, se elige la opción de cuadro de diálogos antiguos y elegirá diagrama de dispersión (figura 8).
8. La figura 9 nos muestra el diagrama de dispersión para las variables índice de masa corporal y porcentaje de grasa corporal, con una correlación positiva.

Correlaciones				
		IMC SUST. 1		porcent_gras a1
Rho de Spearman	IMC SUST. 1	Coefficiente de correlación	1.000	.690**
		Sig. (bilateral)	.	.000
		N	1722	1688
	porcent_grasa1	Coefficiente de correlación	.690**	1.000
		Sig. (bilateral)	.000	.
		N	1688	1688

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Figura 7. Análisis de resultados de una correlación.

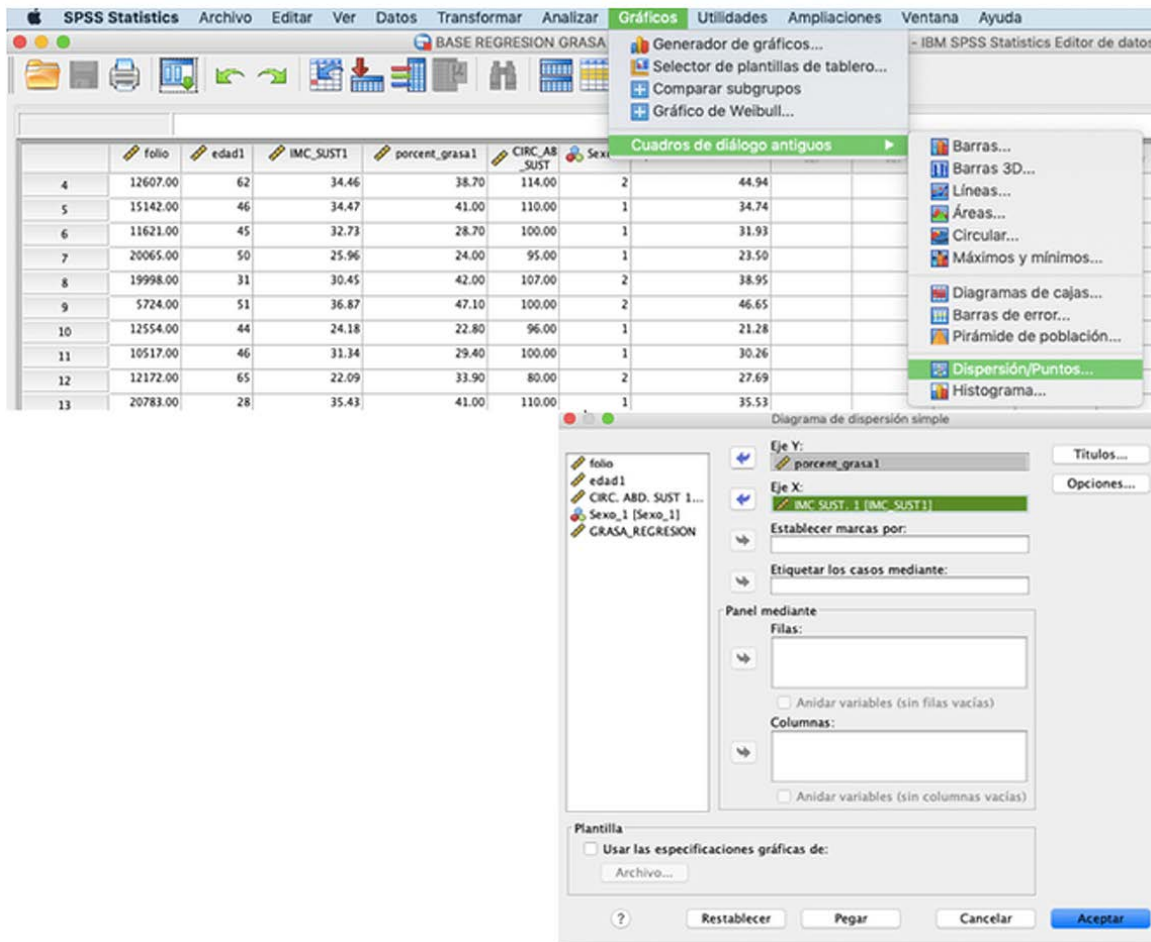


Figura 8. Pasos para llevar a cabo un diagrama de dispersión en SPSS.

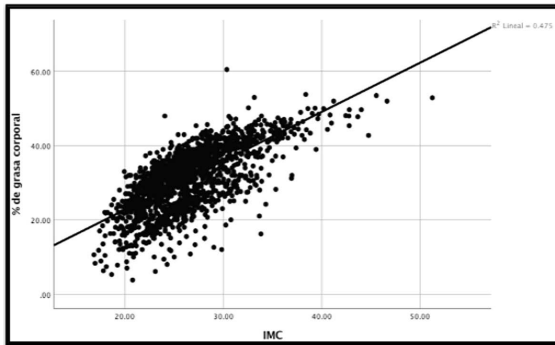


Figura 9. Diagrama de dispersión de la correlación entre índice de masa corporal y porcentaje de grasa corporal.

### Otros usos

El empleo de los coeficientes de correlación es también útil para evaluar la relación entre las distintas

variables independientes o covariables que planean ser introducidas en un modelo multivariado. De esa manera puede observarse si la correlación entre las variables independientes es alta (colinealidad) y evitar incluirlas juntas en un mismo modelo.

### Conclusión

Las pruebas de correlación son de utilidad para identificar la tendencia de dos variables a ir juntas, lo que no necesariamente significa que cuando dos variables correlacionan entre ellas sea por una relación de causa y efecto. Hablar de causalidad es un tema mucho más complejo.

### Agradecimientos

Este proyecto forma parte de la Iniciativa M (@iniciativaMp). Un especial agradecimiento al doctor Juan Talavera por ser nuestro mentor, incluso a la distancia.

### Referencias

1. Talavera JO, Rivas-Ruiz R. Investigación clínica IV. Pertinencia de la prueba estadística. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011;49(4):401-405. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2012/im121k.pdf>
2. Flores-Ruiz E, Miranda-Navales MG, Villasís-Keever MÁ. El protocolo de investigación VI: cómo elegir la prueba estadística adecuada. *Estadística inferencial. Rev Alerg Mex.* 2017;64(3):364-370. DOI: 10.29262/ram.v64i3.304
3. Portney LG, Watkins MP. *Foundations of clinical research. Applications to practice.* EE. UU.: F.A. Davis Company; 2015.
4. Sánchez-López M, Roy-García I, Velázquez-López L, Navarro-Susano LG, Soriano-Pérez AM. Baja saturación de oxígeno como factor de riesgo para desarrollar pie diabético. *Aten Fam.* 2019;26(2):52-57. DOI: 10.22201/facmed.14058871p.2019.2.68826
5. Zou KH, Tuncali K, Silverman SG. Correlation and simple linear regression. *Radiology.* 2003;227(3):617-622. DOI: 10.1148/radiol.2273011499
6. Yazici S, Korkmaz U, Erkan M, Korkmaz N, Erdem-Baki A, Alçelik A, et al. The effect of breast-feeding duration on bone mineral density in postmenopausal Turkish women: a population-based study. *Arch Med Sci.* 2011;7(3):486-492. DOI: 10.5114/aoms.2011.23416
7. Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Pérez-Rodríguez M, Roy-García IA, Palacios-Cruz L. De vuelta a la clínica: sin justificación no existe pregunta de investigación que valga. *Gac Med Mex.* 2019;155(2):168-175. DOI: 10.24875/GMM.19004942
8. Bradford-Hill A. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295-300.
9. Cicoira M, Zanolla L, Franceschini L, Rossi A, Golia G, Zamboni M, et al. Skeletal muscle mass independently predicts peak oxygen consumption and ventilatory response during exercise in noncachectic patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(8):2080-2085. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01306-7



## Asthma: endotypes and phenotypes at a pediatric age

### Asma: endotipos y fenotipos en la edad pediátrica

Francisco Muñoz-López<sup>1</sup>

#### Abstract

The concepts of endotype and phenotype have been introduced in the past few years with the purpose of identifying the different variants of asthma in children and adults by the interaction of epigenetic factors, such as genotype, environmental factors, and not inherited factors. All these factors participate in the onset and progression of asthma, as well as environmental allergens, which are the cause of asthma in most children and teenagers. The latest onset may be induced by the characteristics of the environment, as happens in most adults (occupational asthma). In a review of a hundred medical records of children with and without a family history, and of a group of patients in whom high IgE levels were not detected, clear differences were observed in terms of the age of onset and other characteristics, although the sensitization to allergens was very similar in those three groups (*Dermatophagoides* mites).

**Keywords:** Asthma; Endotype; Phenotype; Genetics

Este artículo debe citarse como: Muñoz-López F. Asma: endotipos y fenotipos en la edad pediátrica. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):361-365

ORCID

Francisco Muñoz-López, 0000-0003-3298-799X

<sup>1</sup>Hospital Clinic-Sant Joan de Deu, Servicio de Inmunología y Alergia Pediátrica, Barcelona, España

Recibido: 2019-02-12  
Aceptado: 2019-06-03  
DOI: 10.29262/ram.v66i3.596

Correspondencia: Francisco Muñoz-López. 5314fml@comb.cat



## Resumen

Los términos endotipo y fenotipo se han introducido en los últimos años con la finalidad de identificar las diferentes variantes del asma, tanto en los niños como en los adultos, por la interacción de los factores epigenéticos, como el genotipo, los factores ambientales y los no heredados. Todos estos factores participan en el inicio y progresión del asma, así como los alérgenos ambientales, causantes del asma en la mayoría de los niños y adolescentes. El inicio más tardío de la enfermedad puede estar inducido por las características del ambiente, como ocurre en la mayoría de los adultos (asma ocupacional). En una revisión de un centenar de historias clínicas de niños, unos con antecedentes familiares, otros sin ellos y un grupo más pequeño de 10 pacientes en el que no se detectaron cifras de IgE elevadas, se observaron diferencias evidentes en cuanto a la edad de inicio y otras características, aunque la sensibilización a alérgenos fue muy similar en los tres grupos (a *Dermatophagoides*).

**Palabras clave:** Asma; Endotipo; Fenotipo; Genética

## Abreviaturas y siglas

HRB, hiperreactividad bronquial

IgE, inmunoglobulina E

## Antecedentes

El concepto de asma ha evolucionado en los últimos años al identificarse a la inflamación como indispensable para el diagnóstico. No obstante, el factor hereditario determina el fenotipo (epigenética) en la mayoría de los casos que se inician en la edad pediátrica, es decir, el cambio en la expresión de genes sin alteraciones en la secuencia de ADN, mientras que la inflamación suele ocurrir más tardíamente como consecuencia de la interacción del medio ambiente, que junto al genotipo llevan a la constitución de un epigenotipo.<sup>1</sup>

En edades posteriores, la sintomatología aparece como consecuencia de la inflamación, que suele deberse al ambiente en el que vive o trabaja el paciente (asma ocupacional). Ciertamente la hiperreactividad bronquial es la base fundamental para que tengan lugar las crisis de asma (broncoespasmo), que pueden cesar tras el uso de broncodilatadores. Cuando a lo largo del tiempo aparece la inflamación debido a factores ambientales, la respuesta a los mismos es más difícil, como suele ocurrir en los adultos. Es por ello que la definición de asma puede parecer compleja, sobre todo desde que el concepto de asma se ha modificado al tener en cuenta distintos factores, incluidos en lo que actualmente se denomina fenotipo y endotipo.<sup>2</sup>

En cuanto a la genética, en 70 a 80 % de los pacientes se confirma el factor hereditario, a veces de ambos progenitores, de ahí que el inicio del asma tenga lugar incluso a partir de los dos años de edad. Son diversos los genes implicados (poligenia).

La hiperreactividad bronquial (HRB) congénita (HRB primaria) condiciona la patogenia del asma de inicio en la infancia por el polimorfismo de los genes que conducen a las variantes del receptor beta2-adrenérgico del músculo liso bronquial. De igual forma, en la producción de inmunoglobulina E (IgE), participan diversos genes y cromosomas (5q31-q33, 11q13, 11q12, 11q6 y otros) que median la función de los linfocitos Th2, implicados en la reacción alérgica. La cuantificación de la IgE sérica podría ser básica en la confirmación diagnóstica del asma y otros procesos alérgicos, sin embargo, hay que tener en cuenta que los valores se mantienen en niveles normales en un porcentaje no despreciable de pacientes con asma (aproximadamente en 20 %) y en otros procesos no alérgicos se encuentran elevados, como ocurre en algunas parasitosis e inmunodeficiencias (síndrome de Wiskott-Aldrich y síndrome de DiGeorge, entre otros).

En los primeros años, diversos procesos respiratorios tienen similitudes con el asma alérgica, pero

son transitorios, entre ellos, las infecciones víricas son la causa más frecuente (virus respiratorio sincitial y parainfluenza, entre otros), así como la prematuridad o el tabaquismo de la mujer gestante. En todo caso, la asociación con otros procesos de causa alérgica (eccema, urticaria, rinitis) puede servir para confirmar el diagnóstico de asma alérgica. La confirmación diagnóstica temprana es fundamental para iniciar tempranamente un tratamiento basado en la etiología alérgica, es decir, la inmunoterapia aparte del manejo sintomático (antileucotrienos, antihistamínicos, corticoides, betamiméticos, entre otros). Una vez demostrados los alérgenos causantes, la inmunoterapia es el tratamiento etiológico fundamental, siempre que se inicie con prontitud, lo que puede prevenir nuevas sensibilizaciones y que los factores ambientales actúen como inductores inflamatorios, como ocurre en el asma de inicio tardío.<sup>3</sup>

Aunque la hiperreactividad bronquial suele persistir por su base genética, la inmunoterapia es el tratamiento etiológico ya que induce una serie de cambios inmunológicos como la disminución de los eosinófilos, basófilos y neutrófilos, así como los mediadores de la inflamación producidos por los mismos, lo que facilita el aumento de las células T reguladoras (Treg).<sup>4</sup> Estos cambios inducen la desaparición de las crisis de disnea, así como la rinitis en la mayoría de los pacientes. Tras varios años de haber finalizado la inmunoterapia y haber sido dados de alta, 40 pacientes respondieron a una encuesta: 30 se consideraban totalmente curados, los demás indicaron encontrarse casi exentos de síntomas, casi todos solo con rinitis esporádica.<sup>5</sup>

### Endotipos y fenotipos

En los últimos años, los términos endotipo y fenotipo son de uso común en la descripción de procesos. El fenotipo se define como “una característica observable sin relación directa con el proceso, incluyendo la fisiología, desencadenantes y parámetros inflamatorios”, y el endotipo como “entidades distintas de la enfermedad que pueden estar presentes en grupos de fenotipos, pero cada una definida por un mecanismo biológico específico”.<sup>6,7</sup> No obstante, hay controversias en cuanto al concepto endotipo, definido por los mecanismos patofisiológicos asociados con subtipos.<sup>8</sup>

Podría intentarse la clasificación del asma en la edad pediátrica reconociendo los endotipos y fenotipos de acuerdo con siguientes variantes:<sup>6</sup>

- Eosinofílica: alérgica, por sensibilidad a aspirina, hipereosinofílica grave, micosis pulmonar alérgica.
- Propensa a exacerbaciones: por aspirina, virus, en preescolares con sibilancias.
- Por obesidad: obstrucción del flujo aéreo.
- Por ejercicio: por sobreesfuerzo.
- Limitación del flujo aéreo: neutrofílica, no eosinofílica
- Escasa respuesta a esteroides: neutrofílica, eosinofílica, obstrucción del flujo aéreo.

En concreto, los endotipos pueden resumirse como:<sup>7</sup>

- Tipo 1, leve o intermitente.
- Tipo 2, exacerbaciones graves, con múltiples alérgenos.
- Tipo 3, obstructiva grave con neutrofilia.

La tendencia es la inclusión de los casos clínicos en alguno de estos apartados,<sup>8,9</sup> sin embargo, no siempre es fácil la inclusión de los pacientes en alguno de ellos, por la gran variedad de mecanismos patofisiológicos asociados con ciertos subtipos.<sup>10</sup> Sin embargo, existe desacuerdo en la clasificación de las distintas variantes de asma citadas, dada la variabilidad de los factores implicados como la genética, marcadores biológicos, ambiente, síntomas, inicio, función pulmonar, hiperreactividad bronquial, inflamación, respuesta al tratamiento, entre otros.<sup>11</sup>

En conclusión, dada la variabilidad de procesos respiratorios con similitud clínica y bases etiológicas distintas, no siempre es fácil incluir a los pacientes en alguno de los endotipos y fenotipos aceptados.

### Revisión clínica

En una revisión de un centenar de historias clínicas de niños pequeños y adolescentes con asma, se identificaron diferencias en cuanto a los antecedentes familiares, edad de inicio y otras características en los tres grupos en los que se dividieron: 60 casos con antecedentes familiares, 30 sin ellos y 10 sin aumento de IgE sérica (cuadro 1). Con ello se trató de diferenciar los fenotipos y endotipos. Los datos correspondieron a la primera visita efectuada y el total de los pacientes fueron visitados en un periodo de aproximadamente cinco meses.

Cuadro 1. Historia clínica de 100 niños y adolescentes con asma

	Inicio 1er. año (%)	Inicio ↑10 años (%)	Infecciones previas ORL (%)	Contacto animales (%)	Eosinofilia (%)	Eosinófilos nasales (%)	IgG ↑/↓ (%)	IgM ↑ (%)	IgA ↑/↓ (%)	Sinusitis (%)
Con AF	21.6	8.33	40	30	28.3	6.6	25/5	55	23.3/ 6.6	38
Sin AF	20	20	46	43	30	10	↑20	46	20/0	26
No IgE	10	0	20	40	50	0	0/0	0	0/0	50

AF = antecedentes familiares, ORL = otorrinolaringológicas

El primer grupo fue el más numeroso, con predisposición alérgica familiar, inicio precoz, la mayoría antes de los 10 años de edad y menor contacto con animales, sin otras diferencias destacadas. Por otra parte, fueron pocos los casos sin elevación de IgE; aunque en nueve existían antecedentes familiares de atopia, la eosinofilia fue superior en los otros grupos, al contrario que con las demás inmunoglobulinas, cuyos valores estuvieron dentro de los valores normales. Por otra parte, en este grupo, la sinupatía fue más frecuente. Además, aunque no se describe en el cuadro, en los tres grupos el ejercicio físico (asma por ejercicio) fue un desencadenante importante. En los tres grupos se observó sensibilización a ácaros del polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*), presentes especialmente en almohadas ya que se alimentan de la descamación y la caspa. Algunos pacientes también presentaban sensibilización a pólenes u hongos.

Es evidente que la herencia desempeña un papel predominante en la transmisión del riesgo a padecer procesos alérgicos, de tal forma que se considera que 70 a 80 % de los casos de asma tienen una base genética. Las mayores dudas se centran en los casos en los que no existen esos antecedentes, por lo que se trata de identificar las causas del proceso. Como se sabe, el estímulo de los linfocitos Th1 por virus o gérmenes da lugar a la producción de anticuerpos específicos (inmunoglobulinas G, M, A), por lo que su actividad es destacada e imprescindible. Por el

contrario, los linfocitos Th2, inductores de la producción de IgE, se activan fundamentalmente en los pacientes con predisposición atópica. Existe incertidumbre en los casos sin esta predisposición pero productores de IgE específica frente a alérgenos; en estos pacientes se trata de encontrar la razón del predominio de la actividad de los Th2.

Aunque ha sido muy discutida y no siempre aceptada, la “hipótesis higiénica” trata de aclarar este hecho, sobre todo en pacientes en los que no existe predisposición atópica y que viven en condiciones higiénicas y han sido correctamente vacunados, por lo que la actividad de los linfocitos Th1 está minimizada y en cambio son más propensos a responder a los alérgenos habituales, por estímulo de los Th2, lo que puede ocurrir por el mayor contacto con animales.<sup>12,13</sup>

Son pocos los pacientes en los que la producción de alérgenos está dudosamente mediada por IgE, la cual no sobrepasa los límites considerados normales; es probable que se deba a la acción de linfocitos Th1 o Th17 (Th helper o colaboradores) también con receptores específicos para el alérgeno, que además causan la inflamación neutrofilica. La eosinofilia es más elevada y tampoco se aprecian alteraciones de las demás inmunoglobulinas.<sup>14</sup>

En resumen, en cuanto al endotipo-fenotipo, los tres grupos correspondían a asma alérgica (inicio temprano, eosinofílica e IgE elevada solo en los dos primeros grupos), si bien los tres coincidieron en la sensibilización a alérgenos similares.

## Referencias

- Juvenal GJ. Epigenética: vieja palabra, nuevos conceptos. Rev Argent Endocrinol Metab. 2014;51(2):66-74. Disponible en: <http://www.raem.org.ar/numeros/2014-vol51/numero-02/66-74-endo2-5-juvenal-a.pdf>

2. Muñoz-López F. Meaning of endotype-phenotype in pediatric respiratory pathology. Intech Open; 2018. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/asthma-diagnosis-and-management-approach-based-on-phenotype-and-endotype/meaning-of-endotype-phenotype-in-pediatric-respiratory-pathology>
3. Terada T, Kawata R. Early intervention is important to prevent sensitization to new allergens. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(4):114. DOI: 10.3390/medsci6040114
4. Martín-Mateos, MA, Martorell A, Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica. Estado actual y expectativas de futuro de la inmunoterapia con alérgenos en el asma. *An Pediatr*. 2012;76(4):181-183. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.01.011
5. Muñoz-López F. Intensity of bronchial hyperresponsiveness and asthma relapse risk in the young adult. *Allergol Immunophatol (Madr)*. 2007;35(2):66-70. DOI: 10.1157/13101340
6. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjerrmer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes; a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):355-360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037
7. Lin C-Y. Endotypes of asthma in children. *J Pediatric Resp Dis*. 2014;10:51-58. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/6099/67c89b7de8b7e2625edc5ca6b6fda4b7f633.pdf>
8. Belgrave D, Henderson J, Simpson A, Buchan I, Bishop C, Custovic A, et al. Disaggregating asthma: big investigation versus big data. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):400-407. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.11.003
9. Mésidor M, Benedetti A, El-Zein M, Menzies D, Parent ME, Rlouseau MC. Asthma phenotypes based on health services use for allergic diseases in a province-wide birth cohort. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(1):50-57. DOI: 10.1016/j.anai.2018.09.453
10. Oksel C, Haider S, Fontanella S, Frainay C, Custovic A. Classification of pediatric asthma: from phenotype discovery to clinical practice. *Front Pediatr*. 2018;6:258. DOI: 10.3389/fped.2018.00258
11. Spycher BD, Silverman M, Kuehni CE. Phenotypes of childhood asthma: are they real? *Clin Exp Allergy*. 2010;40(8):1130-1141. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03541.x
12. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):860-865. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.012
13. Daley D. The evolution of the hygiene hypothesis: the role of early exposures to viruses and microbes and their relationship to asthma and allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(5):390-396. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000101
14. Laremas-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. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/272/406>

## Polymorphic eruption of pregnancy, a differential diagnosis of severe reactions to medications

### Erupción polimorfa del embarazo, un diagnóstico diferencial de las reacciones graves por medicamentos

Ana Calle,<sup>1</sup> Liliana Guevara-Saldaña,<sup>1</sup> Ricardo Cardona<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** The polymorphic eruption of pregnancy (PEP) is a pathology that usually occurs in the last trimester of pregnancy and it affects around 0.5% pregnancies. So far, it has not been associated to medications, but it could mimic any severe delayed reaction to drugs.

**Clinical case:** A woman with a clinical picture that suggests PEP during the last trimester of pregnancy. She was assessed by the allergy department, where it was viewed as PEP; however, the decision was to perform skin tests: skin prick tests, intradermal tests, and skin patch tests with drugs involved; all of which showed negative results.

**Conclusions:** Severe reactions to medications are a challenge for health professionals. In acute management, the identification and suspension of the involved medication are the cornerstones of the treatment; however, many of the patients are polymedicated, which makes it difficult to identify the underlying cause. An allergy assessment is recommended as part of the optimal multidisciplinary management of each patient in order to identify the substance that is involved as the cause of the disease and, therefore, to avoid unnecessary restrictions.

**Keywords:** Polymorphic eruption; Papules; Pruritic plaques; Urticarial lesions; Pregnancy; Adverse reaction to medications

Este artículo debe citarse como: Calle A, Guevara-Saldaña L, Cardona R. Erupción polimorfa del embarazo, un diagnóstico diferencial de las reacciones graves por medicamentos. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):366-370

#### ORCID

Ana Calle, 0000-0003-1126-0628; Liliana Guevara-Saldaña, 0000-0002-9558-3952;  
Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413

<sup>1</sup>Universidad de Antioquia, Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Medellín, Colombia

Correspondencia: Ricardo Cardona. gacesiger@gmail.com

Recibido: 2018-02-12

Aceptado: 2018-07-06

DOI: 10.29262/ram.v66i3.353



## Resumen

**Antecedentes:** La erupción polimorfa del embarazo es una patología que se presenta normalmente en el último trimestre de los embarazos y afecta aproximadamente a 0.5 % de las mujeres en esta condición. No se ha relacionado con medicamentos, pero podría imitar cualquier reacción grave por medicamentos tardías.

**Caso clínico:** Mujer con cuadro clínico sugestivo de erupción polimorfa del embarazo durante el último trimestre del embarazo. Fue valorada por alergología, donde se consideró erupción polimorfa del embarazo, sin embargo, se decidió realizar pruebas cutáneas: punción cutánea, pruebas intradérmicas y prueba de parche con medicamentos implicados, todas con resultados negativos.

**Conclusiones:** Las reacciones graves por medicamentos son un reto para el profesional de la salud. En el manejo agudo, la identificación y suspensión del medicamento implicado son la piedra angular del tratamiento, sin embargo, numerosas pacientes están polimedizadas, lo que dificulta identificar la causa subyacente. Es recomendable una valoración por alergología como parte del manejo multidisciplinario óptimo de cada paciente, con el fin de lograr detectar la sustancia implicada como causal de la enfermedad y evitar restricciones innecesarias.

**Palabras clave:** Erupción polimorfa; Pápulas; Placas pruriginosas; Lesiones urticariformes; Embarazo; Reacción adversa a medicamentos

## Antecedentes

La erupción polimorfa del embarazo es una patología que se presenta normalmente en el último trimestre del embarazo y afecta aproximadamente a 0.5 % de estos. Aunque no se ha relacionado con medicamentos, podría parecerse a cualquiera de las reacciones graves medicamentosas tardías como eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, reacción a medicamentos con síntomas sistémicos y eosinofilia, entre otras, lo que retrasa el manejo de los pacientes.<sup>1</sup>

A continuación, describimos el caso clínico de una paciente quien durante su último trimestre de embarazo inició con lesiones en piel tipo placas pruriginosas, asociadas con lesiones “en diana”; el manejo inicial fue para eritema multiforme mayor. La paciente fue remitida para estudio por parte de alergología.

## Caso clínico

Paciente de 33 años quien en su última semana de embarazo inició con placas eritematosas pruriginosas en abdomen y extremidades superiores e inferiores. Fue tratada con esteroides intramusculares y antihistamínicos de primera generación, con los que disminuyó el prurito pero persistieron las lesiones cutáneas (figura 1). Tres días después de la cesárea sin compli-

caciones, reingresó al servicio de urgencias por hematoma de pared abdominal sobreinfectado, por lo cual fue hospitalizada; se administraron analgésicos (1 g de acetaminofén oral cada ocho horas, 50 mg de tramadol intravenoso cada seis horas, 30 mg de ketorolaco intravenoso cada 12 horas y 1 g de dipirona intravenosa cada seis horas) y antibióticos (160 mg de gentamicina cada 24 horas por siete días y 900 mg de clindamicina intravenosa cada seis horas).

Durante ese periodo, las lesiones cutáneas aumentaron, con aparición de pápulas y placas eritematosas generalizadas, muy pruriginosas, asociadas con lesiones vesiculares y “en diana” (figura 2). La paciente recibió tratamiento con 20 mg de difenhidramina intravenosa cada 12 horas, aplicación de desonida en loción cada ocho horas e hidratación de la piel. Además, fue valorada por dermatología, donde se realizó biopsia de piel, que indicó tramos de degeneración vacuolar de los queratinocitos basales y eosinófilos intraepiteliales, dermis superior con infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular, dermatitis de interfase compatible con toxicodermia. Se realizaron estudios paraclínicos con elevación de reactantes de fase aguda, sin evidencia de eosinofilia ni alteración de pruebas de función hepática ni renal. La paciente evolucionó hacia la resolución completa



Figura 1. Pápulas y placas urticariformes del embarazo, diagnóstico diferencial en el contexto de reacción severa por medicamentos.

de las lesiones en piel aproximadamente en 30 días (figura 3) y fue remitida a alergología clínica para continuar estudios por sospecha de eritema multiforme mayor.

En el servicio de alergología se consideró erupción polimorfa del embarazo, sin embargo, se realizaron pruebas de punción cutánea y pruebas intradérmicas con dipirona y cefazolina; los resultados fueron negativos. Las pruebas de parche a las 48 y 96 horas con ketorolaco, gentamicina, clindamicina y cefalexina fueron negativas. Se planteó la posibilidad de realizar prueba de provocación oral controlada, sin embargo, la paciente no estuvo de acuerdo.

### Discusión

La erupción polimorfa del embarazo es más frecuente en mujeres entre 25 y 29 años; la raza caucásica

es la más afectada (hasta 88 % de los casos). Por lo general, las manifestaciones clínicas inician durante el tercer trimestre o en el posparto inmediato (hasta en 16 % de los casos)<sup>2,3</sup> y los síntomas se resuelven después del parto, si bien la resolución puede tardar algunas semanas hasta en 1 % de los casos.<sup>3,4,5</sup>

Aronson *et al.* clasificaron los hallazgos clínicos en tres subgrupos:

- Tipo I, pápulas y placas urticariales.
- Tipo II, placas eritematosas sin presencia de pápulas urticariales.
- Tipo III, combinación de los tipos anteriores.

En los tres subtipos se pueden observar lesiones con halos blancos alrededor (lesiones “en diana”), similares a las observadas en el eritema multiforme,



Figura 2. Pápulas y erupciones vesiculares con contenido amarillento, así como lesiones “en diana” atípicas.





Figura 3. Resolución de lesiones con leve pigmentación residual posinflamatoria.

hasta en 5.3 % de los casos. Típicamente las lesiones comprometen las estrías del abdomen y posteriormente se generalizan, sin embargo, pueden aparecer en pacientes sin estrías y en cualquier otra parte del cuerpo. Los sitios de afectación más frecuente son las extremidades superiores e inferiores. Las lesiones atípicas incluyen vesículas, que pueden complicar el diagnóstico y se describen hasta en 40 % de los casos.<sup>3,6</sup>

El espectro clínico diverso y la ausencia de lesiones patognomónicas hacen que el diagnóstico llegue a ser un reto en ciertos casos, haciendo necesaria la realización de estudios paraclínicos y biopsia, con el objetivo de descartar patologías que puedan representar riesgo materno o fetal. El estudio histopatológico puede mostrar dermatitis perivascular superficial o profunda con vasculitis linfocítica; los eosinófilos pueden estar presentes hasta en 60 % de los casos, así como espongiosis focal y paraqueratosis.<sup>7</sup>

En cuanto a la relación con medicamentos, existen reportes de casos sobre erupción polimorfa del embarazo inducida por medicamentos como la ter-

butalina, progesterona y albuterol, sin embargo, esta asociación no se ha descrito con certeza.<sup>3</sup>

Finalmente, la erupción polimorfa del embarazo casi siempre se resuelve en el posparto, pero se han reportado casos que persisten varias semanas después. En promedio tiene una duración de cuatro a seis semanas. La naturaleza autolimitada, la falta de afectación materna o fetal y la baja probabilidad de recurrencia deben ser explicadas a la paciente para aminorar la ansiedad.

### Conclusión

Describimos a una paciente remitida al servicio de alergología clínica por sospecha de reacción grave por medicamentos en el contexto de una erupción polimorfa del embarazo, quien al momento de este informe se encontraba con restricción de múltiples medicamentos.

En el escenario de la alergología, conocer este diagnóstico diferencial puede ser clave al realizar pruebas cutáneas y de provocación, que eviten restricciones innecesarias de medicamentos y disminuyan la ansiedad.

### Referencias

1. Brandão P, Sousa-Faria B, Marinho C, Vieira-Enes P, Melo A, Mota L. Polymorphic eruption of pregnancy: review of literature. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(2):137-140. DOI: 10.1080/01443615.2016.1225019
2. Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA, Müllegger RR, Kerl H, Black MM. Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *Br J Dermatol.* 2006;154(1):54-60. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06856.x
3. Taylor D, Pappo E, Aronson IK. Polymorphic eruption of pregnancy. *Clin Dermatol.* 2016;34(3):383-391. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.011

4. Borrego-Hernando L, Iglesias-Díez L. Dermatitis específicas del embarazo. Actualización. Actas Dermosifiliográficas. 2002;93(3):159-167.
5. Dehdashti AL, Wikas SM. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy occurring postpartum. Cutis. 2015;95(6):344-347. DOI: 10.1159/000473874
6. Aronson IK, Bond S, Fiedler VC, Vomvouras S, Gruber D, Ruiz C. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: clinical and immunopathologic observations in 57 patients. J Am Acad Dermatol. 1998;39(6):933-939. DOI: 10.1016/s0190-9622(98)70265-8
7. Massone C, Cerroni L, Heidrun N, Brunasso AMG, Nunzi E, Gulia A, et al. Histopathological diagnosis of atopic eruption of pregnancy and polymorphic eruption of pregnancy: a study on 41 cases. Am J Dermatopathol. 2014;36(10):812-821. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000067

## Allergic contact dermatitis to cobalt and nickel in a metal industry worker. Case report and literature review

### Dermatitis de contacto alérgica a cobalto y níquel en un trabajador de la industria metalúrgica.

### Reporte de caso y revisión de la literatura

Edgar Antonio Román-Razo,<sup>1</sup> Patricia María O'Farrill,<sup>1</sup> César Cambray,<sup>1</sup> Andrea Herrera,<sup>1</sup> Diego Antonio Mendoza-Revilla,<sup>1</sup> Diana Aguirre<sup>2</sup>

#### Abstract

**Background:** Contact dermatitis is an eczematous skin reaction that is caused by repeated and direct exposure to an allergen: The prevalence of contact dermatitis to nickel is estimated at 17% in women and 3% in men, and 1-3% of the general population has allergic contact dermatitis to cobalt and chromium. Nickel, which is the leading cause of occupational dermatitis, shows reactivity to other metals; mainly chromium and cobalt.

**Clinical case:** A 47-year old man, with previous sensitization to nickel in childhood, is a worker in the metal industry, with occupational exposure to nickel and cobalt, and showed dermatosis predominantly in the upper limbs.

**Conclusion:** The risk of new sensitizations to metals (such as cobalt) has been increased by his previous sensitization to nickel that happened in childhood and his work in the metal industry.

**Keywords:** Nickel; Cobalt; Contact dermatitis

Este artículo debe citarse como: Román-Razo EA, O'Farrill PM, Cambray C, Herrera A, Mendoza-Revilla DA, Aguirre D. Dermatitis de contacto alérgica a cobalto y níquel en un trabajador de la industria metalúrgica. Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):371-374

#### ORCID

Edgar Antonio Román-Razo, 0000-0002-5641-7943; Patricia María O'Farrill, 0000-0002-7186-1372; César Cambray, 0000-0002-8172-3571; Andrea Herrera, 0000-0003-1621-6976; Diego Antonio Mendoza-Revilla, 0000-0003-1789-7304; Diana Aguirre, 0000-0001-9168-8426

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Hospital Español, Clínica Pediátrica Pigüi, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

Correspondencia: Edgar Antonio Román-Razo  
edgar\_120589@hotmail.com

Recibido: 2018-08-12  
Aceptado: 2019-02-27  
DOI: 10.29262/ram.v66i3.537



## Resumen

**Antecedentes:** La dermatitis por contacto es una reacción eczematosa en piel causada por la exposición repetida y directa de un alérgeno; se estima que la prevalencia de dermatitis de contacto al níquel es de 17 % en mujeres y 3 % en hombres y que 1 a 3 % de la población general presenta dermatitis de contacto alérgica a cobalto y cromo. El níquel es la causa más importante de dermatitis ocupacional y presenta reactividad a otros metales, principalmente cromo y cobalto.

**Caso clínico:** Hombre de 47 años, con previa sensibilización a níquel en la infancia, trabajador de la industria metalúrgica, con exposición laboral a níquel y cobalto, quien presentó dermatosis de predominio en miembros superiores.

**Conclusión:** La sensibilización previa a níquel en la infancia y el trabajo en la industria metalúrgica incrementó el riesgo de nuevas sensibilizaciones a metales, como cobalto.

**Palabras clave:** Níquel; Cobalto; Dermatitis por contacto

## Antecedentes

La dermatitis por contacto es una reacción eczematosa en piel causada por la exposición repetida y directa de un alérgeno. La historia clínica y el examen físico son fundamentales para su diagnóstico.<sup>1</sup>

De acuerdo con un metaanálisis que realizaron Thyssen *et al.* entre 1966 y 2007, la prevalencia de dermatitis por contacto a níquel se estima en aproximadamente 17 % en mujeres y 3 % en hombres y 1 a 3 % de la población general presenta dermatitis de contacto alérgica a cobalto y cromo.<sup>2,3</sup>

Metales como el níquel, cobalto, cromo y cinc tienen una amplia distribución en la naturaleza y forman parte de numerosos objetos utilizados en la vida diaria como la joyería, industria metalúrgica y manufactura de instrumental médico, entre otros.<sup>2</sup> El níquel es la causa más importante de dermatitis ocupacional, además de que presenta reactividad a otros metales, principalmente cromo y cobalto.<sup>4</sup>

El cobalto es un metal encontrado naturalmente en forma sólida, en polvo y en agua de mar, por lo general en asociación con el níquel. Su uso es diverso, se encuentra en objetos recubiertos con metal, pinturas, cemento y vitamina B12, es un sensibilizador de contacto en la fabricación de metal duro, ya que se emplea como catalizador para acelerar las reacciones químicas importantes. Por su propiedad de endurecimiento también se utiliza en odontología, cardiología, ginecología y cirugía ortopédica (prótesis de cadera y rodillas). La frecuencia del uso de la resina de poliéster en las industrias marítima, de transporte y construcción resalta la necesidad de

considerar al cobalto como un sensibilizador en este tipo de entorno laboral.<sup>5</sup>

Los factores de riesgo para el desarrollo de dermatitis por contacto alérgica incluyen el potencial de sensibilización inherente del alérgeno, concentración elevada de alérgeno (dosis por unidad de área), frecuencia de exposición, exposición prolongada y barrera epitelial alterada.<sup>6</sup>

La alergia a metales es secundaria a una respuesta retardada tipo IV o celular mediada por linfocitos T CD4. Los metales son electrófilos y tienen la capacidad de ionizarse, reaccionan con proteínas formando complejos que pueden ser reconocidos por células dendríticas, lo que genera sensibilización.<sup>6</sup>

La fisiopatología de la dermatitis por contacto incluye dos fases: inducción y efectora. La primera se desarrolla de días a semanas después de la exposición, inicia con la exposición de la piel al metal y concluye cuando las células T CD4 específicas se han desarrollado y el paciente se ha sensibilizado.<sup>6</sup>

La fase efectora inicia uno a dos días, incluso, a dos horas de una nueva exposición al metal al que se ha sensibilizado; puede observarse pápulas, vesículas, eritema y prurito intenso.<sup>6</sup>

La distribución típica de la dermatitis de contacto por níquel y cobalto predomina en región facial (lóbulos de las orejas), tórax y abdomen (sitios de joyería y *piercings*) y manos.<sup>6</sup>

El cuadro clínico varía de acuerdo con la cronicidad. Durante la fase aguda, la dermatitis se caracteriza por eritema, edema, pápulas y vesículas. En su fase crónica, las lesiones son escamosas, secas y fisuradas.<sup>6</sup>

A continuación describimos a un paciente con exposición laboral a níquel y cobalto.

### Caso clínico

Hombre de 47 años, empleado de la industria metalúrgica como operador de maquinaria, sin uso de equipo de protección. Diagnóstico clínico de dermatitis por contacto en la infancia.

Cinco años antes de la valoración motivo de este reporte presentó dermatosis en miembros torácicos, caracterizada por prurito intenso y lesiones tipo pápula y máculas de forma intermitente, sin referir agente causal ni tratamiento sintomático. Tres años después cambió de ocupación a empleado de seguridad, puesto en el que permaneció durante seis meses, con exposición a materiales de construcción y persistencia de las lesiones cutáneas.

El paciente retornó a su empleo habitual como operador de máquinas en la industria metalúrgica, con exposición a derivados de hidrocarburos y metales. Un año después presentó exacerbación de la dermatosis previa: diseminación de las lesiones a tórax, cuello, región facial y abdomen, además de incremento del prurito generalizado. Acudió a valoración médica y recibió tratamiento con antihistamínicos, esteroides tópicos, ciclosporina y azatioprina. La mejoría fue parcial, por lo que fue referido a la Clínica de Dermatitis de Contacto Alérgica Ocupacional del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Al momento de ser atendido se encontraba con dermatosis diseminada a cuello y miembros superiores, caracterizada por lesiones tipo pápula, mácula, huellas de rascado, manchas hiperpigmentadas de color café claro y xerosis intensa generalizada.

Se realizaron pruebas de parche tipo *true-test*, con lectura a las 48 y 96 horas de su colocación; fueron positivas a níquel con presencia de eritema y pápula (++) en sitio de aplicación y a cobalto con micropápulas, vesículas y eritema (+++), de acuerdo con el sistema de graduación del Grupo Internacional de Investigación en Dermatitis de Contacto (figura 1).

Se le recomendó cambiar de empleo y que evitara las industrias de riesgo y objetos que pudieran contener níquel y cobalto (cuadros 1 y 2). Se le prescribió tratamiento sintomático con esteroide tópico (fluocinolona), inhibidor de calcineurina (pimecro-



Figura 1. Pruebas de parche. Lectura a las 96 horas.

limus), antihistamínico H1 y emolientes, además, se realizó reducción progresiva de inmunosupresores (azatioprina y ciclosporina), con mejoría clínica ocho semanas después y remisión del cuadro.

### Discusión

El níquel es la causa más importante de dermatitis por contacto en la población general. Existe controversia de si su relación con otros metales se trata de una reactividad cruzada o de una sensibilización múltiple, principalmente a cromo y cobalto.<sup>7</sup>

En el paciente referido con antecedente de sensibilización a níquel en la infancia, el trabajo en la industria metalúrgica incrementó el riesgo de nuevas sensibilizaciones a otros metales como cobalto, de forma similar a lo referido por Lammintausta *et al.*<sup>8</sup>

Cuadro 1. Materiales de uso común que contienen níquel y cobalto

Níquel	Cobalto
Celulares	Objetos recubiertos de metal
Computadoras	Pinturas
Joyería	Cemento
Botones	Aleaciones dentales
Broches	Implantes ortopédicos
Hebillas de cinturón	Cosméticos
Monedas	Herramientas
Llaves	
Imanes	

Cuadro 2. Empleos con exposición a níquel o cobalto	
Níquel	Cobalto
Cajeros	Trabajadores de cerámica
Estilistas	Trabajadores de la industria metalúrgica
Joyereros	Fabricantes de vidrio
Técnicos dentales	
Mecánicos	
Amas de casa	
Plomeros	

Se ha demostrado que los polvos de cobalto y níquel penetran con mayor facilidad la piel dañada, lo que sugiere que el paciente presentó sensibilización previa a níquel; en la vida adulta su empleo en la industria metalúrgica incrementó el riesgo de sensibilización a cobalto. El diagnóstico de dermatitis alérgica por contacto a níquel y cobalto se confirmó con la positividad de las pruebas de parche.<sup>6</sup>

Los trabajadores deberán ser enviados con resumen médico a medicina del trabajo para evaluar su reubicación, incapacidad parcial permanente o propor-

cionarle los beneficios laborales que le corresponden, dado que se considera una enfermedad ocupacional.

En pacientes con antecedente de sensibilización previa a níquel que laboren en industrias con riesgo alto de exposición a metales y que inician con datos clínicos de dermatitis de contacto se debería sospechar la probable implicación de otro metal y ser derivados al especialista correspondiente.

La prueba de parche es el estudio de elección para obtener un diagnóstico definitivo de dermatitis de contacto; es importante que sea realizada e interpretada de forma correcta y que el resultado se correlacione con los datos clínicos del paciente.<sup>9</sup>

El manejo de elección en pacientes con dermatitis de contacto ocupacional es evitar la exposición al agente causal, proporcionar a los pacientes un listado con los objetos que pueden contener los metales a los que se encuentran sensibilizados, así como tratamiento farmacológico con esteroides tópicos, inhibidores de calcineurina e, incluso, inmunosupresores y, de acuerdo al caso, valorar el envío a medicina del trabajo.<sup>9</sup>

Para los pacientes sin dermatitis de contacto ocupacional, pero con trabajos de riesgo a desarrollarla, es necesario el uso de barreras de protección para reducir el riesgo a sensibilización a metales.

## Referencias

1. Arslan S, Aksan S, Ucar R, Caliskaner AZ. Contact dermatitis to cobalt chloride with an unusual mechanism. *Prosthet Orthot Int.* 2015;39(5):419-421. DOI: 10.1177/0309364614534293
2. Thyssen JP, White IR, Lidén C. Is there a flip-side to nickel use in coins? *Contact dermatitis.* 2011;68(1). DOI: 10.1111/cod.12012
3. Thyssen J, Linneberg A, Menné T, Johansen JD. The epidemiology of contact allergy in the general population-prevalence and main findings. *Contact Dermatitis.* 2007;57(5):287-299. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2007.01220.x
4. Torres F, Das Gracas M, Melo M, Tosti A. Management of contact dermatitis due to nickel allergy: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2009;2:39-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3047925/pdf/ccid-2-039.pdf>
5. Cahill L, Andersen K. Occupational cobalt-allergic contact dermatitis resulting from polyester resin. *Contact Dermatitis.* 2010;63(5):292-294. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2010.01781.x
6. Thyssen JP, Menné T. Metal allergy: a review on exposures, penetration, genetics, prevalence and clinical implications. *Chem Res Toxicol.* 2010;23(2):309-318. DOI: 10.1021/tx9002726
7. Lidén C, Andersson N, Julander A, Matura M. Cobalt allergy: suitable test concentration, and concomitant reactivity to nickel and chromium. *Contact Dermatitis.* 2016;74(6):360-367. DOI: 10.1111/cod.12568
8. Lammintausta K, Pekka OP, Kalimo K, Jansen CT. Interrelationship of nickel and cobalt contact sensitization. *Contact Dermatitis.* 1985;13(3):148-152. DOI: 10.1111/j.1600-0536.1985.tb02527.x
9. Fonacier L, Bernstein D, Pacheco K, Holness DL, Blessing-Moore J, Khan D, et al. Contact dermatitis: a practice parameter update-2015. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(Suppl 3):S1-S39. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.02.009

## Delayed aminopenicillin reaction associated to human herpes virus 6 infection mimicking DRESS syndrome

### Reacción tardía a aminopenicilina asociada con infección por el virus del herpes humano 6 que simula síndrome DRESS

Laura Míguez-Martín,<sup>1</sup> Helena Higeldo-Gómez,<sup>1</sup> Ángela Gómez-Farpón,<sup>2</sup> Francisco Álvarez-Caro<sup>2</sup>

#### Abstract

**Background:** DRESS syndrome (rash with eosinophilia and systemic symptoms) is an uncommon and severe drug-induced reaction.

**Clinical case:** An 8-year-old boy was diagnosed with tonsillopharyngitis, and treatment with amoxicillin was started. One day later, he presented bilateral malar rash which evolved to generalized erythroderma in two days. He was referred to the emergency room and then he was discharged after the treatment with amoxicillin was discontinued. Five days later, he still had fever, progressive facial and acral edema, and ecchymotic lesions. The laboratory studies showed 6220 leukocytes/mm<sup>3</sup> (970 eosinophils/mm<sup>3</sup>). The pharyngeal culture tested positive to human herpesvirus 6 (HHV-6). The fever, rash and edema disappeared with supportive measures. Based on the results of the allergy tests, a diagnosis of delayed reaction to aminopenicillin associated to HHV-6 mimicking DRESS syndrome was made, with the recommendation to avoid penicillin antibiotics.

**Conclusions:** The diagnosis of delayed reactions to aminopenicillin and DRESS syndrome requires a high index of suspicion in order to promptly withdraw the offending medication and to avoid delays in the diagnosis.

**Keywords:** DRESS syndrome; Amoxicillin; Human herpesvirus 6; Eosinophilia

**How to cite this article:** Míguez-Martín L, Higeldo-Gómez H, Gómez-Farpón Á, Álvarez-Caro F. Delayed aminopenicillin reaction associated to human herpes virus 6 infection mimicking DRESS syndrome. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(3):375-378

#### ORCID

Laura Míguez-Martín, 0000-0002-0409-9728; Helena Higeldo-Gómez, 0000-0003-4755-891X; Ángela Gómez-Farpón, 0000-0001-6819-6837; Francisco Álvarez-Caro, 0000-0003-3049-960X

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Cabueñes, Servicio de Pediatría, Gijón, Spain

<sup>2</sup>Hospital Central de Asturias, Área de Gestión Clínica de Pediatría, Oviedo, Spain

Correspondence: Laura Míguez Martín. [lmiguez90@gmail.com](mailto:lmiguez90@gmail.com)

Received: 2018-08-16

Accepted: 2019-01-15

DOI: 10.29262/ram.v66i3.540



## Resumen

**Antecedentes:** El síndrome DRESS (erupción que cursa con eosinofilia y síntomas sistémicos) es una reacción inducida por fármacos poco frecuente y grave.

**Caso clínico:** Niño de ocho años a quien se prescribió tratamiento con amoxicilina debido a diagnóstico de amigdalofaringitis. Un día después del inicio del medicamento, el paciente presentó erupción malar bilateral que evolucionó a eritrodermia generalizada en dos días. Fue derivado al servicio de urgencias donde se interrumpió el tratamiento con amoxicilina y fue dado de alta. Cinco días después, todavía tenía fiebre, edema facial y acral progresivo y lesiones equimóticas. Los estudios de laboratorio mostraron 6220 leucocitos/mm<sup>3</sup> (970 eosinófilos/mm<sup>3</sup>). El cultivo faríngeo fue positivo al virus de herpes humano 6. La fiebre, la erupción y el edema desaparecieron con medidas de apoyo. Con base en los resultados de las pruebas de alergia, se realizó un diagnóstico de reacción tardía a la aminopenicilina asociada con herpesvirus de humano 6 que simulaba síndrome DRESS. La recomendación fue evitar los antibióticos con penicilina.

**Conclusiones:** El diagnóstico de reacciones tardías a la aminopenicilina y el síndrome DRESS requieren un alto índice de sospecha para retirar rápidamente la medicación desencadenante y evitar retrasos en el diagnóstico.

**Palabras clave:** Síndrome de DRESS; Amoxicilina; Herpesvirus humano 6; Eosinofilia

## Abbreviations and acronyms

HHV-6, human herpesvirus 6

IDT, intradermal test

MDM, minor determinant mixture

PPL, benzylpenicilloyl-polylysine

RegiSCAR, Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions

## Background

DRESS syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) is a severe and uncommon drug-induced reaction and it is usually characterized by a long latency between the intake of the causative drug and the onset of the disease (2 to 6 weeks).<sup>1</sup> Although it can be caused by several agents (like antibiotics),<sup>2</sup> it was first and mainly reported to be linked to anti-epileptic agents.<sup>1,3</sup> Amoxicillin is not usually reported as the primary causative agent despite its wide use in both adults and children.

## Case report

An 8 year old boy with fever and a sore throat was diagnosed with acute tonsillopharyngitis, and treatment with amoxicillin was started (it had been previously well tolerated). One day later, he presented bilateral malar rash which evolved to generalized erythroderma in two days, with joint inflamma-

tion and a persistent fever. He was referred to the emergency room and then he was discharged after the treatment with amoxicillin was discontinued. Five days later, the patient still had a fever (39 °C) and increasing erythroderma, and he also presented progressive facial and acral edema, and linear ecchymotic lesions in the neck, armpits and groin. His body weight increased 1.2 kilograms in 2 days. The laboratory studies showed 6220 leukocytes/mm<sup>3</sup> (970 eosinophils/mm<sup>3</sup>), with normal liver and renal function (alanine aminotransferase 19 IU/L, urea 17 mg/dL, creatinine 0.33 mg/dL). The pharyngeal culture tested positive to human herpesvirus 6 (HHV-6) (127.527 copies/100 cells by polymerase chain reaction). The patient was admitted in the hospital for two days, during which the fever, rash and edema disappeared with supportive measures. Ten days later, his blood tests were normalized (8150 leukocytes/mm<sup>3</sup>, 430 eosinophils/mm<sup>3</sup>). Specific IgE



to penicillin G, penicillin V, ampicillin and amoxicillin was  $< 0.1$  kU/L. An immediate reading of the skin prick test and the intradermal test (IDT) to benzylpenicilloyl-polylysine (PPL), minor determinant mixture (MDM), ampicillin (20 mg/mL), amoxicillin (20mg/mL) and cefuroxime (25 mg/mL), turned out to be negative. A delayed reading of IDT (48 hours) tested positive to ampicillin (4 mm) and amoxicillin (6 mm), but negative to cefuroxime (0 mm). A patch test (with vaseline) turned out to be positive to amoxicillin 10% (+), ampicillin 10% (+), cefuroxime 20% (+), and amoxicillin-clavulanic acid 10% (+), but it tested negative to cefuroxime 10% (-) at 48 and 96 hours (figure 1). According to these results, our patient was diagnosed with delayed reaction to aminopenicillin; and the recommendation was to avoid penicillin altogether.

### Discussion

DRESS syndrome is a potentially life-threatening condition. It is a non-IgE mediated hypersensitivity reaction to a drug that includes severe eruption of the skin, fever, hematologic abnormalities (eosinophilia, atypical lymphocytosis), lymphadenopathy, and the involvement of internal organs (liver, kidney, lung).<sup>4</sup> Its estimated incidence ranges from 1 in 1000 to 1 in 10 000 exposures to drugs.<sup>5</sup> Although there have been some reports of cases in children,<sup>6</sup> most cases occur in adults.

The pathogenesis of DRESS syndrome includes drug-specific immune response and the reactivation of herpesvirus infection, up to the point that the detection of HHV-6 reactivation has been recently proposed as a diagnostic maker.<sup>7</sup> In our patient, both mechanisms were shown; the specific immune response to amoxicillin (shown by the positivity of delayed reading of IDT and patch test), and the reactivation of HHV-6 infection (shown by the positivity of pharyngeal culture to HHV-6). In spite of these facts, our case did not completely meet the diagnostic criteria of definitive DRESS syndrome according to the Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR) score,<sup>8</sup> so a diagnosis of delayed reaction to aminopenicillin was made.

In most patients, the reaction is characterized by a long latency between the intake of the offending medication and the onset of the disease (2 to 6 weeks),<sup>1</sup> however, earlier outbreaks can occur, especially in previously sensitized patients. Our patient



Figure 1. Patch test (vaseline). Presence of wheal and erythema indicating a positive reaction to amoxicillin 10% (number 1), ampicillin 10% (number 2), cefuroxime 20% (number 3), amoxicillin-clavulanic acid 10% (number 4), but negative to cefuroxime 10% (number 5) at 96 hours.

had an atypical outbreak; the symptoms initiated just one day after receiving amoxicillin, making the diagnosis more challenging. Despite its common uses, amoxicillin without clavulanic acid has been seldom reported as the primary instigator. Nevertheless, it has mainly been involved as a cause of relapse of DRESS syndrome since this drug often acts as an aggravating factor due to the direct effect on herpesvirus replication.<sup>9</sup> Thus, in patients with suspected DRESS syndrome, shortly after the initiation of amoxicillin, it is important to search for other possible drugs that have been recently introduced within the last few weeks. In our case, amoxicillin was the only causative drug since no other drugs had been introduced in the previous months.

The diagnosis of delayed aminopenicillin reactions and DRESS syndrome is difficult; because the pattern of the skin involvement and the types of affected organs are diverse. Multiple diagnostic criteria for DRESS syndrome have been proposed

in order to standardize the diagnosis. The European RegiSCAR has devised a scoring system based on: clinical features, the extent of the skin involvement, organ involvement, and clinical course.<sup>8</sup> According to the final score, it rates DRESS cases as “no”, “possible”, “probable” or “definite” cases. In addition, other authors include HHV-6 activation in the diagnostic criteria.<sup>10</sup>

The skin eruption and visceral involvement is usually resolved after drug cessation in an average time of six to nine weeks,<sup>3</sup> although there have been reports of persistence or aggravation of the symptoms despite the discontinuation of the causative drug.<sup>3,4</sup> A prompt withdrawal of the offending drug is the mainstay of the treatment of both delayed aminopenicillin reaction and DRESS syndrome. Patients without severe involvement can be treated symptomatically. For severe cases, systemic corticosteroids are commonly used.<sup>3</sup> In our case, the use of corticosteroids

was not necessary since the patient showed an early recovery with supportive measures only.

## Conclusions

Our findings are compatible with a delayed aminopenicillin reaction associated to HHV-6 infection mimicking DRESS syndrome present with a very short latency period. Given the high variability of the clinical presentation, which began just one day after the causative drug had been initiated, the diagnosis of DRESS syndrome is improbable. In the other hand, an immune mechanism and a viral reactivation were shown; which is why the prompt withdrawal of the offending medication was an appropriate measure. Clinicians should not underestimate the potential complications of amoxicillin and they should be aware of this potentially life-threatening condition of this commonly prescribed drug in both adults and children in order to avoid delay in management and diagnosis.

## References

1. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1071-1080. DOI: 10.1111/bjd.12501
2. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011;124(7):588-597. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.01.017
3. Schlienger RG, Knowles SR, Shear NH. Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Neurology.* 1998;51(4):1172-1175. DOI: 10.1212/wnl.51.4.1172
4. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan MedSurg.* 1996;15(4):250-257.
5. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol.* 2003;149(5):1018-1022. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2003.05584.x
6. Ahluwalia J, Abuabara K, Perman MJ, Yan AC. Human herpesvirus 6 involvement in paediatric drug hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2015;172(4):1090-1095. DOI: 10.1111/bjd.13512
7. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2007;157(5):934-40.
8. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007;156(3):609-611. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x
9. Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon, Beneton N, Jidar K, Barbaud A, et al. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on human herpesvirus 6 replication in vitro. *Eur J Dermatol.* 2010;20(1):68-73. DOI: 10.1684/ejd.2010.0821
10. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol.* 2007;156(5):1083-1084. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x

## Cartilage-hair hypoplasia. A case report

### Hipoplasia cartílago-cabello. Reporte de un caso

Tamara Aidé Staines-Boones,<sup>1</sup> María Guadalupe González-Villarreal,<sup>2</sup> Cecilia Hernández-Fernández<sup>3</sup>

#### Abstract

**Background:** Cartilage-hair hypoplasia is a rare autosomal recessive disease, which is characterized by metaphyseal chondrodysplasia and thin hair. It can be accompanied by immunological disorders in varying degrees.

**Clinical case:** The case of a 35-month-old girl is described. Since her birth, with growth restriction, she has developed pneumonia eleven times, malabsorption syndrome and aganglionic megacolon, which is why she was diagnosed with cartilage-hair hypoplasia, with expression of non-severe combined immunodeficiency. The decision was to proceed with hematopoietic stem cell transplantation. At the time of this report, the patient was free from infectious processes.

**Conclusion:** Cartilage-hair hypoplasia is a condition with diverse clinical features and different degrees of immunodeficiency. As part of the treatment, it is possible to perform haematopoietic stem cell transplantation.

**Keywords:** Cartilage-hair hypoplasia; Non-severe combined immunodeficiency; Hematopoietic stem cell transplantation

Este artículo debe citarse como: Staines-Boone TA, González-Villarreal MG, Hernández-Fernández C. Hipoplasia cartílago-cabello. Reporte de un caso. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):379-383

#### ORCID

Tamara Aidé Staines-Boones, 0000-0003-0776-8162; María Guadalupe González-Villarreal, 0000-0001-5521-2340; Cecilia Hernández-Fernández, 0000-0003-3818-1129

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades, Servicio de Alergia e Inmunología, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades 25, Servicio de Hematología, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>3</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Ciudad de México, México

Correspondencia: Cecilia Hernández-Fernández  
ceciliahernandezfdez@gmail.com

Recibido: 2018-10-13

Aceptado: 2019-02-15

DOI: 10.29262/ram.v66i3.561



## Resumen

**Antecedentes:** La hipoplasia cartílago-cabello es una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente, caracterizada por condrodisplasia metafisaria y cabello fino. Puede estar acompañada de alteraciones inmunológicas en distintos grados.

**Caso clínico:** Niña de 35 meses de edad, quien desde su nacimiento mostró restricción del crecimiento; desarrolló 11 cuadros de neumonía, síndrome de malabsorción y megacolon agangliónico, por lo que se diagnosticó hipoplasia cartílago-cabello, con expresión de inmunodeficiencia combinada no severa. Se decidió trasplante de células madre hematopoyéticas. Al momento de este informe, la paciente estaba libre de procesos infecciosos.

**Conclusión:** La hipoplasia cartílago-cabello es un padecimiento con rasgos clínicos y distintos grados de inmunodeficiencia. Como parte del tratamiento es posible realizar trasplante de células madre hematopoyéticas.

**Palabras clave:** Hipoplasia cartílago-cabello; Inmunodeficiencia combinada no severa; Trasplante de células madre hematopoyéticas

## Abreviaturas y siglas

RMRP, endorribonucleasa procesadora del ARN mitocondrial

## Antecedentes

La hipoplasia cartílago-cabello es una inusual enfermedad autosómica recesiva.<sup>1,2,3</sup> Su frecuencia estimada es de 1: 23 000 recién nacidos,<sup>1</sup> mientras que en la Vieja Orden Amish es hasta de 1:1000, de acuerdo con lo mencionado por McKusick.<sup>4</sup>

Es un padecimiento condicionado por la mutación de un componente de ARN, perteneciente a la endorribonucleasa procesadora del ARN mitocondrial (RMRP); gen localizado en el cromosoma 9p12 y más recientemente en el cromosoma 9p13.3. Se ha descrito constantemente un cambio de RMRP 70A > G (en 92 % de los casos), que forma una subunidad de ARN no traducida de la ribonucleoproteína endorribonucleasa RNasa MRP, lo que ocasiona un defecto en el procesamiento ribosomal,<sup>1,2,4,5,6</sup> ya que puede modificar el desarrollo de células de alto crecimiento como condrocitos y linfocitos.<sup>7</sup> De esta manera se genera su expresión clínica con alteraciones esqueléticas e inmunológicas. Cuando hay alteraciones en la caja TATA pueden surgir enfermedades graves y mortales.<sup>2,3,8,9</sup>

Clínicamente los pacientes padecen condrodisplasia metafisaria, caracterizadas por la forma y distribución del cabello (fino, corto, fácilmente quebrantable y ligeramente claro),<sup>4,10</sup> entre otras.

## Caso clínico

Niña de 35 meses de edad, hija de la quinta casta. A su nacimiento, de 40 semanas de gestación, se encontró talla con restricción del crecimiento intrauterino. Experimentó infecciones recurrentes de vías respiratorias: el primer cuadro de neumonía ocurrió a los ocho meses de edad; en total llegó a cursar 11 neumonías, ocasionadas por *Pseudomonas aeruginosa*. También desarrolló síndrome de malabsorción desde los 11 meses de edad; al realizar la biopsia de colon se identificó megacolon agangliónico. Para disminuir la frecuencia de las infecciones se decidió iniciar infusión de gammaglobulina intravenosa, sin cambios en el hábito intestinal o mejoría en el crecimiento.

En la exploración física se encontró talla en percentil -3 para la edad (74 cm); peso en el percentil -3 para la edad (8 kg), con alopecia difusa y asimetría de extremidades, abdomen globoso, asas distendidas y sin hepatoesplenomegalia (figura 1). Los exámenes de laboratorio indicaron ligera elevación de inmunoglobulinas, anemia normocítica hipocrómica y disminución de linfocitos CD4, CD8 y CD45 (cuadro 1). Las pruebas para VIH y STORCH fueron negativas. La somatomedina C fue de 42.5 ng/mL. Mediante biopsia de colon se identificaron vellosidades intestinales íntegras y agangliosis.



Figura 1. Asimetría de extremidades, cabello fino y escaso, condrodisplasia metafisaria, biopsia de colon con agangliosis.

La paciente reunió criterios clínicos para el diagnóstico de hipoplasia cartilago-cabello. Debido a los datos de inmunodeficiencia combinada no grave, se decidió trasplante de células madre hematopoyéticas, con quimerismo logrado a 100 %. Al momento de este informe, la paciente se mantenía sin procesos infecciosos, con mejoría clínica, pero sin mejoría de talla.

### Discusión

La hipoplasia cartilago-cabello es un trastorno secundario a una mutación de un componente en el complejo de endorribonucleasa del ARN mitocondrial, la cual condiciona un defecto en el procesamiento ribosomal (RMRP) y en la progresión del ciclo de células con

rápido crecimiento (linfocitos y condrocitos), lo que puede explicar sus manifestaciones, ya que interviene en el desarrollo de las células de alto crecimiento como el cartílago y los linfocitos.<sup>4,5</sup>

La paciente descrita presentó talla corta<sup>4,6</sup> desde el nacimiento. La probabilidad de diagnóstico prenatal es de 76 a 93 %.<sup>2</sup> Aunque se observan diferentes expresiones clínicas (cuadro 2),<sup>1,2,3,4,5,10,11</sup> la condrodisplasia metafisaria es definida por la forma y distribución del cabello (fino, corto, fácilmente quebradizo y ligeramente claro).<sup>4,10</sup> La estatura aproximada de estos pacientes es de 100.7 a 149 cm, con daño progresivo desde el nacimiento, circunferencia cefálica normal y detención del crecimiento en la adolescencia.<sup>1,4,6,12</sup>

Cuadro 1. Biometría hemática, citometría del flujo e inmunoglobulinas séricas de paciente

Ítem	Previo a trasplante		Posterior a trasplante		Ítem	Previo a trasplante	
	Media	Rango	Media	Rango		Media	Rango
IgA (mg/dL)	283	16.6-69.7	84	25-154	CD45 (células/ $\mu$ L)	700	410-1590
IgM (mg/dL)	211	23.5-134.0	56	43-196		45 %	33-58 %
IgG (mg/dL)	1550	366-1063	1109	463-1236	CD3 (células / $\mu$ L)	277	690-2540
Leucocitos (K/ $\mu$ L)	13 300	4.6-10.2	5 330	4.6-10.2	40 %	54-79 %	
Linfocitos (K/ $\mu$ L)	1 000	0.60-3.40	1400	0.60-3.40	CD4 (células/ $\mu$ L)	106	
Neutrófilos (K/ $\mu$ L)	10 600	2.00-6.90	2900	2.00-6.90	15 %		
Hemoglobina (g/dL)	9	12-10.5	12.1	12-10.5	CD8 (células/ $\mu$ L)	20	
Hematócrito (%)	28	36-33	36	36-33	3 %		
					CD19 (células/ $\mu$ L)	254	
					36 %		
					CD56 (células/ $\mu$ L)	152	
					22 %		

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas descritas en hipoplasia cartílago-cabello<sup>1,2,3,4,5,10,11</sup>

Óseas	Condrodisplasia metafisaria	Infecciosas	Infecciones por varicela
	Deformidad en varo de extremidades inferiores		Neumonías
	Estatura corta	Gastrointestinales	Infecciones gastrointestinales
	Hipermovilidad atlantiodea (C1-C2)		Enfermedad de Hirschsprung/megacolon
	Hiperlaxitud ligamentaria		Malabsorción
	Escoliosis		Estenosis anal
	Hiperlordosis lumbar		Atresia esofágica
Lesiones quísticas, irregulares y epífisis globular en fémur	Endocrinológicas	Falla de medro	
Hematológicas	Anemia hipoplásica	Dermatológicas	Falla testicular con concentraciones normales de testosterona (baja cuenta de espermatozoides, testículos pequeños)
	Diseritropoyesis		Deformidades en uñas
	Linfopenia		Cabello fino y escaso
	Displasia de médula ósea	Neoplasias	Cabello claro
	Defectos en la proliferación celular		Piel delgada
	Aumento de la apoptosis celular		Linfoma no Hodgkin
	Pobre respuesta a mitógenos		Leucemia
Inmunológicas	Inmunodeficiencia combinada (en distintos grados)	Pulmonares	Carcinoma basocelular
	Deficiencia de IgG		Bronquiectasias
	Deficiencia de IgA		
	Baja cuenta o ausencia de linfocitos T		

Se ha considerado que la gravedad de la inmunodeficiencia se corresponde con el grado de anemia y falla de medro, no así con la afección esquelética.<sup>2,8</sup> La inmunodeficiencia se caracteriza por ausencia y disminución de células T o alteraciones en la función, además de defectos en el ciclo de las células y apoptosis incrementada, en especial en el desarrollo tímico.<sup>2,7,8,10</sup> Los pacientes con afectación grave presentan inmunodeficiencia combinada severa con fenotipo característico T<sup>-</sup>B<sup>+/</sup>-NK<sup>+</sup>.<sup>7,8</sup>

La inmunidad humoral puede verse afectada o no y demostrar deficiencia selectiva de anticuerpos por medio de respuesta a polisacáridos.<sup>1,2,13</sup> Los pacientes llegan a presentar infecciones frecuentes (60 %) o recurrentes (32 %).<sup>1,4</sup> La paciente descrita presentó datos de inmunodeficiencia combinada, no grave, con reducción de la cuenta de linfocitos T; tuvo mejoría con la administración de gammaglo-

bulina humana intravenosa, con disminución de la frecuencia y gravedad de las infecciones.

En este grupo de pacientes se ha registrado formación de bronquiectasias tempranas y progresivas.<sup>3,6</sup> Existen reportes de pacientes que desarrollan inflamación granulomatosa, en especial aquellos con mutación en el gen RMRP, sin alteraciones esqueléticas,<sup>5</sup> de las cuales la desproporción de las extremidades inferiores es característica.<sup>2</sup>

Otras alteraciones son la laxitud ligamentaria de articulaciones metacarpianas, falángicas e interfalángicas, subluxación del radio, desproporción en la longitud de la fibula acompañada de la tibia, angulación en varo de las extremidades; en el esqueleto axial, subluxación de C1 y C2, además de hiperlordosis y escoliosis.<sup>4</sup>

En cuanto a las afectaciones gastrointestinales, McKusick identificó megacolon agangliónico en algunos pacientes, lo que puede desarrollar

síndrome de malabsorción y enfermedad de Hirschsprung.<sup>4</sup>

A mayor edad, entre los 15 y 44 años, los pacientes pueden presentar neoplasias, principalmente linfoma no Hodgkin y carcinoma basocelular.<sup>2,3,6,7</sup>

### Tratamiento

Si los pacientes presentan alteraciones inmunológicas humorales se recomienda gammaglobulina intravenosa,<sup>4</sup> que disminuye la frecuencia de infecciones pero sin impacto en el desarrollo esquelético. El único

tratamiento curativo es el trasplante alogénico de células hematopoyéticas,<sup>5,7,13</sup> que fue realizado a la paciente descrita, quien obtuvo buenos resultados.

### Conclusiones

Describimos el presente caso debido a la baja frecuencia de la enfermedad. Los cambios inmunológicos asociados con la displasia cartilago-cabello obligan a la identificación temprana del diagnóstico, a mantener un adecuado seguimiento y lograr un mejor pronóstico.

---

### Referencias

1. Castilla-Cortázar I, Rodríguez-de Ita J, Martín-Estal I, Castorena F, Aguirre GA, García-De la Garza R, et al. Clinical and molecular diagnosis of a cartilage-hair hypoplasia with IGF-1 deficiency. *Am J Med Genet A*. 2017;173(2):537-540. DOI: 10.1002/ajmg.a.38052
2. Thiel CT, Rauch A. The molecular basis of the cartilage-hair hypoplasia-anaxetic dysplasia spectrum. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(1):131-142. DOI: 10.1016/j.beem.2010.08.004
3. Kwan A, Manning MA, Zollars LK, Hoyme HE. Marked variability in the radiographic features of cartilage-hair hypoplasia: Case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(11):2911-2916. DOI: 10.1002/ajmg.a.35604
4. Riley P, Weiner DS, Leighley B, Jonah D, Holmes-Morton DJ, Strauss KA, et al. Cartilage hair hypoplasia: characteristics and orthopedic manifestation. *J Child Orthop*. 2015;9(2):145-152. DOI: 10.1007/s11832-015-0646-z
5. McCann LJ, McPartland J, Barge D, Strain L, Bourn D, Calonje E, et al. Phenotypic variations of cartilage hair hypoplasia: Granulomatous skin inflammation and severe T cell immunodeficiency as initial clinical presentation in otherwise well child with short stature. *J Clin Immunol*. 2014;34(1):42-48. DOI: 10.1007/s10875-013-9962-6
6. Klemetti P, Valta H, Kostjukovits S, Taskinen M, Toiviainen-Salo S, Mäkitie O. Cartilage-hair hypoplasia with normal height in childhood: four patients with a unique genotype. *Clin Genet*. 2017;92(2):204-207. DOI: 10.1111/cge.12969
7. Ip W, Gaspar HB, Kleta R, Chanudet E, Bacchelli C, Pitts A, et al. Variable phenotype of severe immunodeficiencies associated with RMRP gene mutations. *J Clin Immunol*. 2015;35(2):147-157. DOI: 10.1007/s10875-015-0135-7
8. Notarangelo LD, Roifman CM, Giliani S. Cartilage-hair hypoplasia: molecular basis and heterogeneity of the immunological phenotype. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(6):534-539. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328310fe7d
9. Thiel CT, Mortier G, Kaitila I, Reis A, Rauch A. Type and level of RMRP functional impairment predicts phenotype in the cartilage hair hypoplasia-anaxetic dysplasia spectrum. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):519-529. DOI: 10.1086/521034
10. Kainulainen L, Lassila O, Ruuskanen O. Cartilage-hair hypoplasia: follow-up of immunodeficiency in two patients. *J Clin Immunol*. 2014;34(2):256-259. DOI: 10.1007/s10875-013-9981-3
11. Taskinen M, Mäkitie O. Cartilage-hair hypoplasia: much more than growth problem. *Duodecim*. 2011;127(3):273-279.
12. Shiasi-Arani K. Cartilage hair hypoplasia: first report from Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2013;27(3):157.
13. Kostjukovits S, Klemetti P, Valta H, Martelius T, Notarangelo LD, Taskinen M, et al. Analysis of clinical and immunologic phenotype in a large cohort of children and adults with cartilage-hair hypoplasia. *J Allergy Clin Immunol Clin Exp*. 2017;140(2):612-614. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.016

## A Brazilian view on the epidemiology of allergic rhinitis

### Una visión brasileña sobre la epidemiología de la rinitis alérgica

El artículo “Encuesta transversal sobre la prevalencia de rinitis alérgica en Argentina: el estudio PARA”<sup>1</sup> da una visión general sobre los principales aspectos epidemiológicos de la rinitis alérgica en Argentina. La rinitis alérgica se caracteriza por inflamación de la mucosa nasal, desencadenada por la exposición a los alérgenos y mediada por IgE (inmunoglobulina E); por su alta prevalencia en la población urbana está siendo denominada como enfermedad de la civilización moderna.<sup>2</sup> En esta carta se busca complementar el artículo con algunos datos epidemiológicos sobre la rinitis alérgica en Brasil y su comparación con los datos argentinos.

Según datos obtenidos tras la realización del International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) en Brasil, la prevalencia de los síntomas de rinitis alérgica fue de 29.6 % entre adolescentes y de 25.7 % en escolares.<sup>2</sup> En el estudio argentino, los síntomas en personas de cinco a 19 años se observaron en 22.3 % de los casos.<sup>1</sup> Además, el estudio ISAAC en Brasil documentó la prevalencia de síntomas nasales de rinitis sin resfriado asociado en un periodo de un año: 26.6 % en niños de seis a siete años y 34.2 % en aquellos entre 13 y 14 años. En la rinoconjuntivitis, la prevalencia fue de 12.8 % en niños de seis y siete años y de 18.0 % en los de 13 a 14 años. En ese sentido, en reevaluaciones posteriores se documentó variación de los datos con tendencia a la elevación.<sup>3</sup>

Otro hecho destacable en el estudio brasileño fue que las mayores prevalencias de síntomas nasales en las regiones sur y sudeste se observaron en los meses más fríos del año, en contrapartida al nordeste, donde no hubo diferencia considerable de prevalencia durante el año.<sup>3</sup> Entre los principales síntomas en la rinitis alérgica se experimenta estornudo y congestión nasal.<sup>1</sup>

La rinitis alérgica está relacionada con factores como la contaminación ambiental y el cambio climático, principalmente con el frío y el crecimiento urbano descontrolado.<sup>1</sup> Se infiere que la rinitis alérgica es de suma importancia en el mundo actual y su prevalencia tiende a aumentar,<sup>3</sup> por lo tanto, se debe hacer énfasis en los estudios sobre diagnóstico y tratamiento a fin de mejorar la calidad de vida de la población mundial.

Pedro Miguel Goulart-Longo<sup>1</sup>  
0000-0002-0086-3389;  
Luiz Henrique Franciscatto<sup>1</sup>  
0000-0002-3562-3561;  
Eliane Mazzuco-Dos Santos<sup>1</sup>  
0000-0001-6496-2602;  
Chaiana Marcon<sup>1</sup>  
0000-0001-7031-437X

<sup>1</sup>Universidad del Sur de Santa Catarina,  
Tubarão, Brasil

Correspondencia:  
Pedro Miguel Goulart-Longo.  
pedromiguel\_tb@hotmail.com

Recibido: 2019-05-20  
Aceptado: 2019-07-29  
DOI: 10.29262/ram.v66i3.652

Este documento debe citarse como: Goulart-Longo PM, Franciscatto LH, Mazzuco-Dos Santos E, Marcon C. Una visión brasileña sobre la epidemiología de la rinitis alérgica. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):384-385





## Referencias

1. Vázquez D, Medina I, Logusso G, Arias S, Gattolin G, Parisi C. Cross-sectional survey about the prevalence of allergic rhinitis in Argentina: Study PARA. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(1):55-64. DOI: 10.29262/ram.v66i1.543
2. Da Cunha-Ibiapina C, Cavalcanti-Sarinho ES, Moreira-Camargos PA, Ribeiro-de Andrade C, Souza-da Cruz F. Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapéuticos. *J Bras Pneumol.* 2018;34(4):230-240. DOI: 10.1590/S1806-37132008000400008
3. Sakanoa E, Solé D, Cruz AA, Pastorino AC, Tamashiro E, Sarinho E, et al. IV Consenso Brasileiro sobre Rinites. Brasil: Associação Brasileira de Alergia e Imunologia/Sociedade Brasileira de Pediatria/ Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Disponible en: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/Consenso\\_Rinite\\_9\\_-27-11-2017\\_Final.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Consenso_Rinite_9_-27-11-2017_Final.pdf)

## Allergy to methylprednisolone

### Alergia a metilprednisolona

Los corticoides son fármacos ampliamente utilizados en la práctica médica debido a su potente efecto antiinflamatorio e inmunomodulador. Si bien la mayoría de las reacciones secundarias son muy conocidas, las alérgicas son infrecuentes; la hidrocortisona y la metilprednisolona constituyen los fármacos más comúnmente implicados.<sup>1,2</sup> Se ha estimado 0.3 % de incidencia de reacciones alérgicas, algunas graves, por lo que la posibilidad de su ocurrencia debe ser considerada cuando se emplean estos medicamentos.<sup>1,3</sup>

Presentamos el caso de un varón de 10 años de edad, remitido a consulta de alergología para estudio por sospecha de alergia a corticoides. El paciente cursaba una crisis asmática cuando se le administraron 16 mg de 6-metilprednisolona vía oral, con los que presentó urticaria y angioedema generalizados, con empeoramiento de la dificultad respiratoria (grado III de Müller), que se resolvió con adrenalina intramuscular, dexclorfeniramina intravenosa y salbutamol nebulizado.

Sin antecedentes familiares destacables, en la historia personal se registraba asma persistente moderada desde los seis años, controlada de forma habitual con salmeterol y fluticasona. Posteriormente recibió tratamiento con 6-metilprednisolona hemisuccinato sódico intramuscular (Urbason® soluble, Sanofi) durante un nuevo episodio asmático, con buena tolerancia. Tres meses después, tras administrar de nuevo 6-metilprednisolona hemisuccinato sódico intramuscular sufrió un segundo episodio de broncoespasmo y angioedema con prurito cutáneo generalizado y de mucosa oral y empeoramiento de las manifestaciones clínicas. Se le realizaron pruebas de punción cutánea a alimentos (las cuales fueron negativas), a neumoalérgenos e IgE-CAP (clases), cuyos resultados se describen en el cuadro 1. La espirometría basal fue normal. Las pruebas de punción cutánea a 6-metilprednisolona y dexametasona e intradermorreacción con metilprednisolona y dexametasona no mostraron reacción tardía (cuadro 2). La provocación oral con dexametasona fue negativa; no se realizó provocación con metilprednisolona por negativa familiar.

Ana Josefa Pérez-Aragón<sup>1</sup>  
0000-0002-3426-0316;  
Manuel Díaz-Molina,<sup>2</sup>  
0000-0003-2111-5811;  
María Teresa Romero-Paniagua,<sup>1</sup>  
0000-0003-4670-7864;  
Ana Martínez-Cañavate,<sup>2</sup>  
0000-0001-7018-5942

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves,  
Unidad de Gestión Clínica de Pediatría,  
Granada, España

<sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves,  
Unidad de Alergia Pediátrica, Granada,  
España

Correspondencia: Ana Josefa Pérez-Aragón  
orzana.ana@gmail.com

Recibido: 2019-06-17

Aceptado: 2019-07-30

DOI: 10.29262/ram.v66i3.639

Este documento debe citarse como: Pérez-Aragón AJ, Díaz-Molina M, Romero-Paniagua MT, Martínez-Cañavate A. Alergia a metilprednisolona. Rev Alerg Mex. 2016;66(3):386-387



Cuadro 1. Resultados de estudio de neuroalérgenos					
	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	<i>Dermatophagoides farinae</i>	Olivo	<i>Alternaria</i>	Gramíneas
Punción cutánea (mm)	3	3	7	5	4
IgEcap/Rast (clase)	—	4	3	4	4

Cuadro 2. Resultados de estudios <i>in vivo</i> con corticosteroides		
	Metilprednisolona	Dexametasona
Punción cutánea		
1/1	Negativo	Negativo
Intradermorreacción (dilución)		
1/100	Negativo	Negativo
1/10	Negativo	Negativo
1/1	5 mm	Negativo

Creemos relevante comunicar este caso de alergia a 6-metilprednisolona hemisuccinato sódico en un paciente con diagnóstico previo de asma extrínseco, en quien se confirmó mecanismo mediado por IgE, porque el empeoramiento clínico de una reacción alérgica o una crisis asmática posterior a la administración de corticoides debe hacer pensar en la posibilidad de una alergia a los mismos, de ahí la necesidad de realizar un estudio alergológico exhaustivo para establecer alternativas seguras, dado el riesgo de accidentes graves e fatales.

## Referencias

1. Vatti RR, Ali F, Teuber S, Chang C, Gershwin ME. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. Clin Rev Allergy Immunol. 2014;47(1):26-37. DOI: 10.1007/s12016-013-8365-z
2. Patel A, Bahna SL. Immediate hypersensitivity reactions to corticosteroids. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115(3):178-182. DOI: 10.1016/j.anai.2015.06.022
3. Rachid R, Leslie D, Schneider L, Twarog F. Hypersensitivity to systemic corticosteroids: an infrequent but potentially life-threatening condition. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(2):524-528. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.09.030