

La práctica clínica de la inmunoterapia con alérgenos en México según 277 alergólogos encuestados durante un curso trianual

Lorena Rangel-Garza *et al.*

Costo anual de la atención médica de pacientes con dermatitis atópica moderada a grave en México.

Estudio multicéntrico
Esther Guevara-Sanginés *et al.*

Efectividad del omalizumab en el control del asma grave no controlada en Latinoamérica. Revisión sistemática exploratoria y metaanálisis

Pablo Miranda

Enfermedad renal crónica en adultos con inmunodeficiencias primarias en tratamiento con inmunoglobulina intravenosa

Patricia María O'Farrill-Romanillos *et al.*

Fisiopatología de la alergia alimentaria

Diana Reyes-Pavón *et al.*

Estado actual del conocimiento en rinitis alérgica local

Ana Calle *et al.*

La revisión sistemática y el metaanálisis como herramientas de apoyo para la clínica y la investigación

Miguel Ángel Villasis-Keever *et al.*

Anafilaxia por contacto con leche en un adulto con alergia alimentaria. Reporte de caso

Blanca María Morfin-Maciel *et al.*

Dermatitis flagelada por setas shiitake.

Reporte de un caso y revisión de la literatura

Dolly Vanessa Rojas-Mejía *et al.*

Reacción tipo penfigoide por inmunoterapia alérgeno-específica: una reacción adversa inusual

Margarita Tomás-Pérez *et al.*

Aneurisma aórtico en un paciente con síndrome de Wiskott-Aldrich

Miguel García-Domínguez *et al.*

Las pruebas de parche no están recomendadas en la evaluación del síndrome de enterocolitis inducida

por proteínas alimentarias

Mario Alberto Ynga-Durand *et al.*

CMICA

Presidente

Dr. Eric Andrés Martínez Infante

Vicepresidente

Dr. Elías Medina Segura

Secretaría

Dra. Norma Eugenia Martínez Jiménez

Comité Académico

Dra. Sandra Nora González Díaz
Dra. Alejandra Macías Weinmann
Dr. Enrique Rojas Ramos

RAM

Directora editorial

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

Editora ejecutiva

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

Coeditores

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

Editores de Sección

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

Editores Asociados

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

Dra. Paula Duarte.
Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología

Colombia

Dr. Mauricio Sarrazola SanJuan
Asociación Colombiana de Asma Alergia e
Inmunología

Cuba

Dra. 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

Dra. 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

Dra. Blanca del Río Navarro
Dra. Blanca María Morfín Maciel
Dra. Laura Berrón Ruiz



Panamá

Dr. Paulo Barrera
Asociación Panameña de
Alergología e Inmunología Clínica

Paraguay

Dra. 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 Borges
Sociedad Venezolana de Alergia, Asma e
Inmunología

Dr. Marco Antonio Yamazaki
Dr. Mario Cavazos Galván
Dra. Eunice Giselle López Rocha

Revista Alergia México, año 67, núm. 1, enero-marzo 2020, 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

Original articles

- 1 **The clinical practice of allergen immunotherapy in Mexico according to 277 allergists who were surveyed during a three-year course**
Lorena Rangel-Garza, Desirée Larenas-Linnemann, Noel Rodríguez-Pérez, José Antonio Ortega-Martell, José Joel Oyoqui-Flores
- 9 **The annual cost of medical care for patients with moderate to severe atopic dermatitis in Mexico. A multicenter study**
Esther Guevara-Sanginés, Diego Pérez-Rojas, Armando Nevárez-Sida, Martha Alicia Aceves, María Teresa Barrón-Tapia, Fernando Jorge Abaroa-Cantú, Circe Ancona-Castro, María del Rosario García-Salazar, Jimena Miguel Hernández-Rodríguez, Fernando García-Contreras, Lorena Estrada-Aguilar
- 19 **The effectiveness of omalizumab in the control of severe uncontrolled asthma in Latin America. An exploratory systematic review and meta-analysis**
Pablo Miranda
- 25 **Chronic renal disease in adults with primary immunodeficiencies, treatment with intravenous immunoglobulin**
Patricia María O'Farrill-Romanillos, Ramón Fabricio Luna-Mújica, Carlos Eduardo Contreras-García, Juan Carlos Anda

Review article

- 34 **Physiopathology of food allergies**
Diana Reyes-Pavón, Mariela Jiménez, Eva Salinas
- 54 **The current state of the knowledge about local allergic rhinitis**
Ana Calle, Luis Santamaría, Jorge Sánchez, Ricardo Cardona

Research methodology

- 62 **Systematic review and meta-analysis as a support tools for research and clinical practice**
Miguel Ángel Villasis-Keever, Mario Enrique Rendón-Macías, Heladia García, María Guadalupe Miranda-Novales, Alberto Escamilla-Núñez

Clinical cases

- 73 **Anaphylaxis caused by dermal exposure with cow's milk in an adult with food allergy. A case report**
Blanca María Morfin-Macié, Blanca María Castillo-Morfin
- 79 **Flagellate dermatitis caused by the intake of shiitake mushrooms. A case report and review of the literature**
Dolly Vanessa Rojas-Mejía, Carlos Serrano
- 83 **Pemphigoid reaction by specific allergen immunotherapy: An unusual adverse reaction**
Margarita Tomás-Pérez, Javier Domínguez-Ortega
- 87 **Aortic aneurysm in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome**
Miguel García-Domínguez, Estivaliz Arizel De la O-Espinoza, Mario Cruz-Muñoz

Carta al editor

- 94 **Atopy patch tests are not recommended for the evaluation of food protein-induced enterocolitis syndrome**
Mario Alberto Ynga-Durand, Carlos García, Aldo Arturo Reséndiz-Albor

Contenido

Artículos originales

- 1 **La práctica clínica de la inmunoterapia con alérgenos en México según 277 alergólogos encuestados durante un curso trianual**
Lorena Rangel-Garza, Desirée Larenas-Linnemann, Noel Rodríguez-Pérez, José Antonio Ortega-Martell, José Joel Oyoqui-Flores
- 9 **Costo anual de la atención médica de pacientes con dermatitis atópica moderada a grave en México. Estudio multicéntrico**
Esther Guevara-Sanginés, Diego Pérez-Rojas, Armando Nevárez-Sida, Martha Alicia Aceves, María Teresa Barrón-Tapia, Fernando Jorge Abaroa-Cantú, Circe Ancona-Castro, María del Rosario García-Salazar, Jimena Miguel Hernández-Rodríguez, Fernando García-Contreras, Lorena Estrada-Aguilar
- 19 **Efectividad del omalizumab en el control del asma grave no controlada en Latinoamérica. Revisión sistemática exploratoria y metaanálisis**
Pablo Miranda
- 25 **Enfermedad renal crónica en adultos con inmunodeficiencias primarias en tratamiento con inmunoglobulina intravenosa**
Patricia María O'Farrill-Romanillos, Ramón Fabricio Luna-Mújica, Carlos Eduardo Contreras-García, Juan Carlos Anda

Artículo de revisión

- 34 **Fisiopatología de la alergia alimentaria**
Diana Reyes-Pavón, Mariela Jiménez, Eva Salinas
- 54 **Estado actual del conocimiento en rinitis alérgica local**
Ana Calle, Luis Santamaría, Jorge Sánchez, Ricardo Cardona

Metodología de la investigación

- 62 **La revisión sistemática y el metaanálisis como herramientas de apoyo para la clínica y la investigación**
Miguel Ángel Villasis-Keever, Mario Enrique Rendón-Macías, Heladia García, María Guadalupe Miranda-Novales, Alberto Escamilla-Núñez

Casos clínicos

- 73 **Anafilaxia por contacto con leche en un adulto con alergia alimentaria. Reporte de caso**
Blanca María Morfin-Macié, Blanca María Castillo-Morfin
- 79 **Dermatitis flagelada por setas shiitake. Reporte de un caso y revisión de la literatura**
Dolly Vanessa Rojas-Mejía, Carlos Serrano
- 83 **Reacción tipo penfigoide por inmunoterapia alérgeno-específica: una reacción adversa inusual**
Margarita Tomás-Pérez, Javier Domínguez-Ortega
- 87 **Aneurisma aórtico en un paciente con síndrome de Wiskott-Aldrich**
Miguel García-Domínguez, Estivaliz Arizel De la O-Espinoza, Mario Cruz-Muñoz

Carta al editor

- 94 **Las pruebas de parche no están recomendadas en la evaluación del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias**
Mario Alberto Ynga-Durand, Carlos García, Aldo Arturo Reséndiz-Albor

The clinical practice of allergen immunotherapy in Mexico according to 277 allergists who were surveyed during a three-year AIT course

La práctica clínica de la inmunoterapia con alérgenos en México según 277 alergólogos encuestados durante un curso trianual

Lorena Rangel-Garza,¹ Desirée Larenas-Linnemann,² Noel Rodríguez-Pérez,³ José Antonio Ortega-Martell,⁴ José Joel Oyoqui-Flores⁵

Abstract

Background: There are different guidelines for the diagnosis of allergic diseases and the application of allergen immunotherapy (AIT).

Objective: To describe how Mexican allergists diagnose and treat respiratory and food allergies with AIT.

Methods: 227 allergists who attended an immunotherapy symposium were surveyed; the topics investigated were the daily practices in the diagnosis of respiratory and food allergies, as well as ways to apply AIT.

Results: The surveyed allergists use skin prick tests for the diagnosis of both respiratory and food allergies in 100 % and 87.7 % of their cases respectively; in vitro diagnosis through serum specific IgE in 55.5 % and 63 %, and molecular diagnostics in 14.1% and 13.2 %. For aeroallergens, 81 % prescribe subcutaneous AIT, 77.9 % use liquid sublingual AIT, and 1.8 % prefer SLIT in tablets; however, 45 % indicated that they would use tablets in the future. Regarding food allergens, most respondents did not prescribe AIT; however, 55% of them are interested in oral AIT and 59% of them are interested in sublingual AIT.

Conclusions: Generally, the diagnosis and treatment of allergic diseases are carried out according to international guidelines; besides, the interviewed allergists expressed flexibility to adopt new schemes.

Key words: Allergen immunotherapy; Skin prick tests; Allergen extracts; Subcutaneous immunotherapy; Sublingual immunotherapy; Food allergy

Este artículo debe citarse como: Rangel-Garza L, Larenas-Linnemann D, Rodríguez-Pérez N, Ortega-Martell JA, Oyoqui-Flores JJ. La práctica clínica de la inmunoterapia con alérgenos en México según 277 alergólogos encuestados durante un curso trianual. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):1-8

ORCID

Lorena Rangel-Garza, 0000-0001-6510-4722; Desirée Larenas-Linnemann, 0000-0002-5713-5331; Noel Rodríguez-Pérez, 0000-0003-0253-4877; José Antonio Ortega-Martell, 0000-0003-0828-950X; José Joel Oyoqui-Flores, 0000-0003-0215-5893



Resumen

Antecedentes: Existen lineamientos para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas y la aplicación de inmunoterapia con alérgenos (ITA).

Objetivo: Describir cómo los alergólogos mexicanos diagnostican y tratan con ITA las alergias alimentaria y respiratoria.

Métodos: Se encuestó a 227 alergólogos que acudieron a un simposio de inmunoterapia; se indagaron prácticas cotidianas en el diagnóstico de las alergias respiratoria y alimentaria, así como en la forma de aplicar la ITA.

Resultados: Los alergólogos utilizan las pruebas cutáneas por punción para el diagnóstico de las alergias respiratorias y alimentarias en 100 y 87.7 % de los casos de una y otra; diagnóstico *in vitro* mediante determinación de IgE alérgeno-específica en 55.5 y 63 %; y diagnóstico molecular por componentes en 14.1 y 13.2 %. Para los aeroalérgenos, 81 % emplea ITA subcutánea; 77.9 %, ITA sublingual líquida; 1.8 %, ITA sublingual en tabletas; 45 % indicó que estaba dispuesto a emplear tabletas en el futuro. Para los alérgenos de alimentos, la mayoría no utilizaba ITA, aunque 55 % se interesa en la ITA oral y 59 %, en la ITA sublingual.

Conclusiones: En términos generales, el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas se realizan conforme los lineamientos internacionales, además, los alergólogos encuestados mostraron flexibilidad para adoptar nuevos esquemas.

Palabras clave: Inmunoterapia con alérgenos; Pruebas cutáneas; Extractos alérgicos; Inmunoterapia subcutánea; Inmunoterapia sublingual; Alergia alimentaria

¹Práctica privada, San Luis Potosí, México

²Fundación Clínica y Hospital Médica Sur, Unidad de Investigación, Ciudad de México, México

³Universidad Autónoma de Tamaulipas, Matamoros, Tamaulipas, México

⁴Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias de la Salud, Hidalgo, México

⁵Práctica privada, Michoacán, México

Correspondencia: Désirée Larenas-Linnemann.

marlar1@prodigy.net.mx

Recibido: 2019-07-10

Aceptado: 2020-01-07

DOI: 10.29262/ram.v67i1.644

Abreviaturas y siglas

ITA, inmunoterapia con alérgenos

ITSC, inmunoterapia subcutánea

ITSL, inmunoterapia sublingual

PCID, prueba cutánea intradérmica

PCP, prueba cutánea por punción

Antecedentes

Las enfermedades alérgicas representan un problema de salud mundial ya que pueden aparecer en cualquier grupo etario, afectar la calidad de vida, la productividad, el aprendizaje y el sueño de los pacientes que las padecen. En 1911, Freeman publicó el primer artículo en el que se describió la inoculación profiláctica subcutánea de extractos de pólenes para tratar la fiebre del heno; más tarde Noon haría lo propio.^{1,2} Actualmente, existe la inminente necesidad de seguir con la educación médica continua en torno específicamente del diagnóstico alergológico y la

inmunoterapia con alérgenos (ITA), ya que durante las últimas décadas se ha incrementado la prevalencia de la rinitis alérgica y el asma, lo que posiciona a las enfermedades alérgicas entre las principales enfermedades crónicas, además han surgido nuevos conocimientos y técnicas en el área de las patologías alérgicas, su diagnóstico y la ITA.

En México, la prueba cutánea por punción (PCP) sigue siendo la principal herramienta para el diagnóstico de alergia, mediada por IgE en pacientes con rinitis, asma, dermatitis atópica, alergia a alimentos y

a medicamentos y, en algunos casos, con urticaria; es un recurso poco invasivo, con resultados en 15 a 20 minutos.³ Sin embargo, aunque es una prueba estandarizada, la guía mexicana de 2019 y las guías norteamericanas sugiere que se seleccionen los alérgenos relevantes en cada región de acuerdo con la presencia de alérgenos en el medio ambiente local, la positividad en las pruebas cutáneas realizadas en pacientes locales y su correlación clínica.⁴

En la actualidad, el único tratamiento capaz de modificar la historia natural de la enfermedad alérgica mediada por IgE avalado por la Organización Mundial de la Salud es la inmunoterapia específica con alérgenos (ITA).⁵ En México, hay 1030 alergólogos certificados por el Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia; en 1998, Pedroza *et al.* publicaron el primer consenso de inmunoterapia,⁶ el cual se fue actualizando conforme a la evidencia científica y los lineamientos internacionales y nacionales hasta convertirse en una guía en 2011.⁷ Su última actualización fue la renovación de la Guía Mexicana de Inmunoterapia (GUIMIT) en 2019,⁸ la cual se llevó a cabo con base en guías de referencia que evalúan la evidencia con el método GRADE y siguiendo la metodología de transculturización ADAPTE.

Desde que Frankland publicara en 1954 el primer estudio doble ciego controlado con placebo,⁹ se sentaron las bases para la práctica de la inmunoterapia con evidencia científica. A partir de entonces, la ITA ha evolucionado hacia la búsqueda de la mejor dosificación, se han encontrado nuevas vías de administración y se ha mejorado la calidad de los alérgenos para una ITA más eficaz y con menor riesgo de reacciones adversas.¹⁰ En México, en una encuesta nacional realizada en 2008 por Larenas *et al.*, acerca de reacciones adversas relacionadas con inmunoterapia específica subcutánea, 59 % de 421 alergólogos encuestados informó la ocurrencia de reacciones graves relacionadas con la ITA y pruebas cutáneas.¹¹ En 2011, González Díaz *et al.* registraron una reacción sistémica entre cada 193 pacientes con ITA, 58 % la presentaron durante la fase de incremento y 42 %, durante la fase de mantenimiento.¹² Por otro lado, Rodríguez Pérez *et al.*, en series de casos, en 2002 reportaron una frecuencia de reacciones sistémicas por ITA de 0.3 a 0.5 reacciones/inyección y 0.8 a 1.6 reacciones/paciente, respectivamente.¹³

Objetivo

Conocer y describir la forma de trabajo de los alergólogos en México, tanto para hacer diagnóstico como para el tratamiento de alergias alimentaria y respiratoria, para compararla con las recomendaciones internacionales.

Métodos

Durante el Simposio de Inmunoterapia 2017 realizado en la Ciudad de México, se aplicó una encuesta de práctica clínica a los asistentes, todos médicos especialistas en alergia e inmunología clínica. La encuesta constó de dos apartados con preguntas acerca del diagnóstico de alergia mediada por IgE, los extractos alérgenos que los médicos emplean y la práctica de la ITA. La primera sección incluye preguntas cerradas de opción múltiple y la segunda, preguntas abiertas; dicha sección también se subdividió en preguntas acerca de alergia en México y la calidad del simposio y sugerencias para el futuro con la finalidad de actualizar y optimizar los cursos de alta especialidad, información que no se muestra en este artículo.

Los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva y los valores se expresaron en porcentajes.

Resultados

Las 14 preguntas de opción múltiple del cuestionario fueron contestadas por 277 asistentes.

Diagnóstico

Todos los asistentes contestaron la pregunta acerca de las pruebas cutáneas que utilizan en el consultorio; la mayoría indicó varias respuestas, lo que refleja los diferentes métodos diagnósticos que emplean.

Respecto a la alergia respiratoria, 100 % de los alergólogos realiza PCP, 60.4 % aplica solamente PCP sin efectuar prueba cutánea intradérmica (PCID), mientras que 39.6 % lleva a cabo PCID en caso de no haber correlación entre el resultado y los datos clínicos. El 55.5 % utiliza cuantificación de IgE específica en suero en sus diferentes modalidades (ImmunoCAP, RAST, etcétera) y 14.5 % emplea prueba de parche.

Respecto a la alergia alimentaria, 87.7 % de los alergólogos realiza PCP, de ellos 75.8 % utiliza este método sin PCID, mientras que 11.9 % efectúa PCID cuando existe discordancia clínica y resul-

tado negativo de la PCP. El 63 % se apoya con la medición de la IgE específica en suero, 26 % lleva a cabo prueba de parche y 4 % utiliza solamente PCID. Varios alergólogos realizan dos o más de estas técnicas.

Cabe mencionar que el diagnóstico molecular ha cobrado relevancia en la práctica clínica: 14 % de los alergólogos encuestados lo utiliza para alergia respiratoria y 11 % para alergia a alimentos.

La figura 1 muestra una comparación de las diferentes técnicas en alergias respiratoria y alimentaria.

Tratamiento

La ruta de administración de la inmunoterapia más utilizada fue la subcutánea (81.9 %), a la que siguió la sublingual líquida (77.9 %) y en tableta (1.7 %); solo 2.2 % optó por otra forma de ITA (figura 2).

Respecto a la ITSC, 87.2 % de los alergólogos indicó emplear los extractos glicerinados acuosos para la ITA y personalizar la preparación en el consultorio. Recientemente han llegado a México extractos de alérgenos modificados y de depósito: 5.7 % de los alergólogos utiliza extractos de depósito, 4.8 %, extractos hipoalergénicos (polimerizados, depigmentados) y 28.6 % indicó que tiene interés en aprender a utilizarlos.

En cuanto a la ITSL, todos los alergólogos que emplean esta vía de administración la preparan en

su consultorio con modalidad líquida y 1.76 % utiliza, además, ITSL en tabletas en algunos pacientes (figura 3).

Alérgenos inhalatorios para empleo en el futuro
Del total de los encuestados, 45.5 % de quienes no utilizan ITSL en tabletas desea hacerlo en el futuro y 38.8 % de quienes administran ITSC emplearían ITSL; 23.3 % de los alergólogos mostró interés en utilizar inmunoterapia intralinfática. Finalmente, 15.4 % señaló que no piensa cambiar la modalidad de presentación que utiliza.

Alérgenos alimentarios, en la actualidad y en perspectiva

Solo 7.9 % de los encuestados utilizaba alguna forma de inmunoterapia con alimentos. De los alergólogos que no lo hacen, 59.9 % mostró interés en aprender ITSL para alergia alimentaria, 55.5 % inmunoterapia oral, 27.3 % ITA epicutánea y 8.3 % señaló no tener interés en ninguna modalidad (figura 4).

Discusión

El método diagnóstico recomendado para la identificación de alergia sigue siendo la prueba cutánea, en la que a través de una escarificación superficial de la piel se introducen pequeñas cantidades de extractos alérgenos en la epidermis.^{8,14} Si el paciente se encuentra sensibilizado a cierto alérgeno,

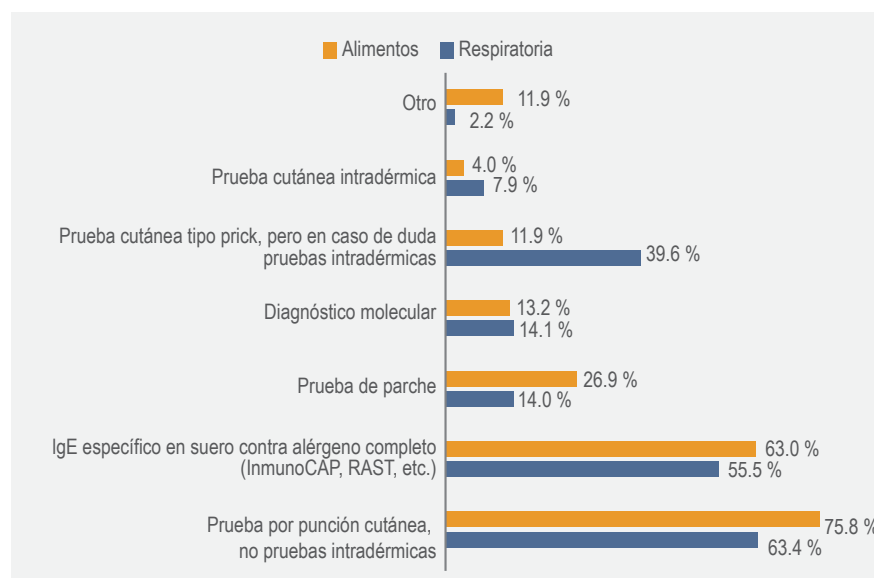


Figura 1. Distribución de los diferentes métodos diagnósticos utilizados en alergias respiratoria y alimentaria. Varios alergólogos usan diferentes técnicas, por lo cual el total suma más de 100 % (n = 227 alergólogos).

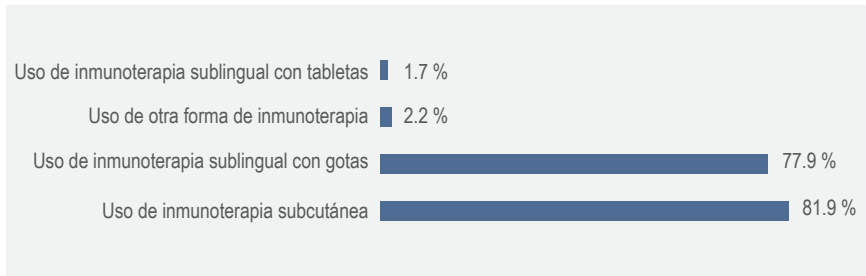


Figura 2. Modalidad de inmunoterapia con alérgenos utilizada para alergia respiratoria. Varios alergólogos usan diferentes técnicas, por lo que el total suma más de 100 % (n = 227 alergólogos).

el puenteo mediante el complejo IgE-alérgeno de receptores de alta afinidad en la superficie de las células cebadas provocará liberación de histamina, dando como resultado una pápula y un área eritematosa en dicha región. Sin embargo, en pacientes en quienes se sospecha alergia, pero con PCP negativa, se puede aplicar una prueba cutánea intradérmica complementaria.^{7,8,15} En nuestra encuesta, 60.4 % de los alergólogos realiza PCP sin PCID. Sin embargo, 7.9 % aplica solo PCID para el diagnóstico de alergia respiratoria y 4 % para alergia a alimentos; ninguna de estas dos prácticas se indica en las directrices nacionales e internacionales, sobre todo por su riesgo elevado de anafilaxia. En este contexto cabe mencionar que en un reporte de casos realizado por Lockey *et al.* se identificaron seis reacciones fatales asociadas a pruebas cutáneas intradérmicas.¹⁶

En relación con las pruebas de parche, las cuales se utilizan para evaluar las reacciones retardadas de hipersensibilidad,¹⁷ 14.5 % de los alergólogos las lleva a cabo, aun cuando en la diferentes guías internacionales y nacionales no las recomiendan para el diagnóstico de alergia respiratoria. La

situación es completamente distinta para alergia a alimentos, en la que sí podría tener lugar; entre los alergólogos mexicanos su uso entre los encuestados fue de 26.9 %. En un metaanálisis, Luo *et al.* encontraron que la sensibilidad de la prueba de parche en esta entidad es de 57.4 % y la especificidad, de 91 %.¹⁸

Desde que el alérgeno principal del polen del abedul, Bet v 1, se clonó por primera vez en 1988,¹⁹ el uso del diagnóstico molecular se instituyó en las enfermedades alérgicas. Cada vez se utiliza con mayor frecuencia: 14.1 y 13.2 % de los encuestados la empleaba para detección de alergia respiratoria y alimentaria, respectivamente. El diagnóstico molecular utiliza componentes alérgicos que permiten la identificación de componentes proteicos relevantes como causa específica de la alergia. Así, se pueden detectar componentes alérgicos con reactividad cruzada que causan una prueba falsa positiva cuando se usan alérgenos completos, ya sea en prueba cutánea o en suero; al eliminarlos de los extractos programados para preparar el vial del paciente es posible una mayor precisión terapéutica.^{20,21}

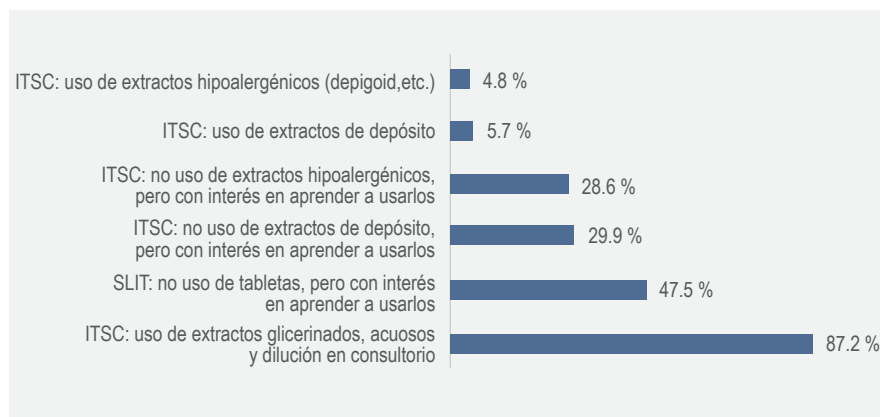


Figura 3. Resultado en relación con el uso del tipo de extractos alérgicos que se emplea para realizar ITSC y ITSL. Varios alergólogos emplean diferentes tipos de extractos, por lo cual el total suma más de 100 %. (n = 227 alergólogos). ITSC = inmunoterapia subcutánea, ITSL = inmunoterapia sublingual.

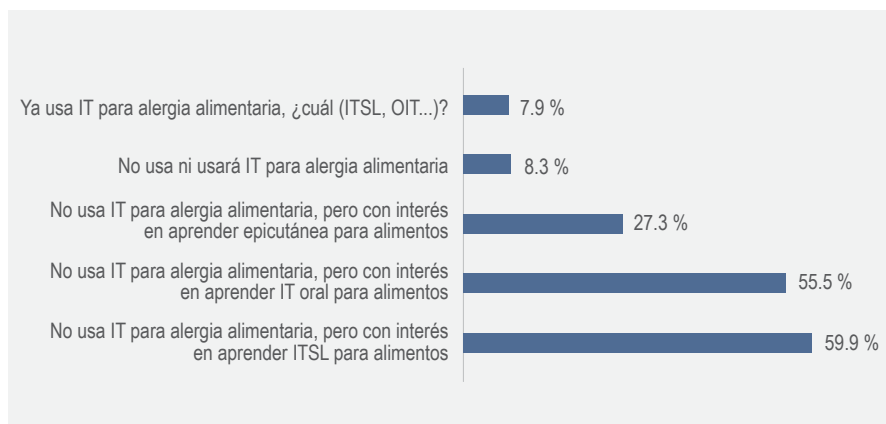


Figura 4. Uso e interés de los encuestados en utilizar inmunoterapia para alergia a alimentos. Se permitió emitir varias respuestas, por lo cual el total suma más de 100 % (n = 227 alergólogos). IT = inmunoterapia, ITSL = inmunoterapia sublingual.

En cuanto a la prescripción y aplicación de la inmunoterapia, la mayoría de los alergólogos mexicanos utilizó la modalidad descrita hace más de 100 años por Noon y Freeman,^{1,2} administrando dosis crecientes de inmunoterapia vía subcutánea.

El uso de la ITSL ha ido en aumento: constituyó poco más de una cuarta parte de los recursos de los que echaron mano los encuestados y es probable que con el tiempo su uso se aproxime al porcentaje de la ITSC, debido a que la ITSL ha demostrado ser segura y eficaz en la reducción de los síntomas y como medicación para el asma alérgica, especialmente en los pacientes alérgicos a ácaros.^{22,23}

Cabe mencionar que existió flexibilidad entre los encuestados para cambiar la modalidad de administración de la ITA que emplean y mostraron interés principalmente por la administración en tabletas, incluso, 23 % refirió considerar la vía intralinfática. Esta ruta es interesante, ya que las células dendríticas foliculares se encuentran en altas concentraciones en los centros germinales de los nódulos linfáticos y tienen una función importante en la captación, almacenamiento y presentación de antígenos durante la selección de linfocitos B de memoria presentes en los folículos de todos los órganos linfoides periféricos que se encuentran en el cuerpo humano.²⁴ En comparación con la ITSC, la inmunoterapia intralinfática mejora la eficiencia de la inmunización al poner en contacto el alérgeno con las células dendríticas foliculares, induciendo respuestas de 10 a 20 veces más elevadas de anticuerpos IgG₂ específicos al alérgeno, con solo 0.1 % de la dosis del alérgeno, además de mejorar la secreción de IL-2, interferón- γ , IL-4 e IL-10.²⁵

La eficacia de la ITA está plenamente documentada en varios metaanálisis, sin embargo, depende de varios factores como el uso de alérgenos estandarizados o no estandarizados de alta calidad, la selección apropiada del paciente y, sobre todo, la aplicación de la dosis terapéutica de cada alérgeno.

La mayoría de los alergólogos mexicanos prescribe y aplica la ITA de acuerdo con la escuela estadounidense, es decir, emplea extractos alérgicos glicerizados o acuosos preparados en las instalaciones del especialista. Las guías nacionales de práctica clínica de inmunoterapia^{7,8} y las estadounidenses establecen directrices específicas, basadas en evidencia científica para homologar la prescripción, dosificación, preparación y aplicación de la ITA en condiciones óptimas con el fin de asegurar su eficacia. La tendencia europea opta por la ITA con productos terminados por vía sublingual en forma de tabletas o líquido, o por vía subcutánea con alérgoides o alérgenos modificados e hipoalérgicos. GUIMIT 2019 incluye ambas prácticas de ITSC según las escuelas europea y estadounidense.

Dado que la incidencia global de la alergia alimentaria está aumentando²⁶ y aunque por muchos años el tratamiento ha sido evitar el alimento implicado, no existen datos suficientes en humanos en cuanto a la dosificación óptima de una proteína alimentaria alérgica para el desarrollo de tolerancia oral de larga duración. La aplicación de inmunoterapia oral para alergia alimentaria ya es habitual en Japón y en algunos países europeos; en América todavía existen controversias respecto a su uso, sin embargo, según los resultados de la encuesta, se empieza a utilizar en nuestro país y más de la mitad

de los encuestados mostró interés en aprender cómo llevarla a cabo.

Este estudio tiene como principal ventaja el número de encuestados, 227 alergólogos en total. A través de esta encuesta se hizo evidente el interés de los médicos alergólogos por seguir actualizándose en los temas relacionados con la ITA, sobre todo en alergia a alimentos e inmunoterapia oral, así como en alergia a medicamentos y desensibilización a los mismos.

Conclusiones

Aunque persiste un porcentaje mínimo de especialistas que siguen prácticas de ITA y PC no recomendadas, en términos generales se observó homogeneidad en el patrón de práctica entre los alergólogos mexicanos y apego a los lineamientos internacionales y nacionales, además de destacar el interés de la mayoría por seguir aprendiendo y actualizándose en las técnicas de inmunoterapia que ya se utilizan en otros países.

Referencias

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Int Arch Appl Immunol.* 1953;4(4):285-288. DOI: 10.1159/000228032
2. Freeman J. Further observations of the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet.* 1911;2:814-817
3. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test-European standards. *Clin Transl Allergy.* 2013;3(1):3. DOI: 10.1186/2045-7022-3-3
4. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(Suppl1):S1-S55. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.09.034
5. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines or allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(4 Pt 1):558-562. DOI: 10.1016/s0091-6749(98)70271-4
6. Pedroza A, Becerril M. Consenso nacional de inmunoterapia. *Rev Alerg Mex.* 1998;45(Supl Mayo).
7. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell JA, 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):3-75. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-guia-mexicana-practica-clinica-inmunoterapia-X0002515111209882>
8. Larenas-Linnemann D, Luna Pech JA, Rodríguez-Pérez N, Rodríguez-González M, Arias-Cruz A, Blandón-Vijil MV, et al. GUIMIT 2019, Guía Mexicana de Inmunoterapia. Guía de diagnóstico de alergia mediada por IgE e inmunoterapia aplicando el método ADAPTE. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(Supl 1):1-105. DOI: 10.29262/ram.v66i5.631
9. Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet.* 1954;266(6821):1055-1057.
10. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):169-175. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.10.010
11. Larenas-Linnemann D, Rodríguez-Pérez N, Becerril M. Adverse reactions to skin tests and immunotherapy in the practice of Mexican allergologists. *Rev Alerg Mex.* 2008;55(2):62-70.
12. González-Díaz S, de la Rosa-López JH, Arias Cruz A, Macías-Weinmann A, Herrera-Castro D, Rodríguez-Ortiz P, et al. Reacciones sistémicas relacionadas a la inmunoterapia con alérgenos en Monterrey, México. *Rev Alerg Mex.* 2011;58(2):79-86. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-reacciones-sistemicas-relacionadas-inmunoterapia-con-X0002515111240634>
13. Rodríguez-Pérez N, Ambriz-Moreno MJ, Pizarro-Esquivel U. Reacciones sistémicas no fatales por inmunoterapia y pruebas cutáneas. *Rev Alergia Mex.* 2002;49(3):69-73.
14. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA, Mösgeles R. Debates in allergy medicine: allergy skin testing cannot be replaced by molecular diagnosis in the near future. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):32. DOI: 10.1186/s40413-017-0164-1

15. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(3 Suppl 3):S1-S148. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)60305-5
16. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79(4):660-677. DOI: 10.1016/s0091-6749(87)80164-1
17. Wollenberg A, Vogel S. Patch testing for noncontact dermatitis: the atopy patch test for food and inhalants. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(5):539-544. DOI: 10.1007/s11882-013-0368-6
18. Luo, Y, Zhang, GQ, Li, ZY. The diagnostic value of APT for food allergy in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(4):1-11. DOI: 10.1111/pai.13031
19. Breiteneder H, Hassfeld W, Pettenburger K, Jarolim E, Breitenbach M, Rumpold H, et al. Isolation and characterization of messenger RNA from male inflorescences and pollen of the white birch (*Betula verrucosa*). *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1988;87(1):19-24. DOI: 10.1159/000234643
20. Canonica GW, Anotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO-ARIA-GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):1-17. DOI: 10.1186/1939-4551-6-17
21. Becker S, Gröger M, Jakob T, Klimek L. The benefit of molecular diagnostics in allergic rhinitis. *Allerg J Int.* 2017;26(Suppl 23):301-310. DOI: 10.1007/s40629-017-0033-z
22. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Malcus I, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):568-575. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.019
23. Li Y, Yu SY, Tang R, Zhao ZT, Sun JL. Sublingual immunotherapy tablets relieve symptoms in adults with allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Chin Med J.* 2018;131(21):2583-2588. DOI: 10.4103/0366-6999.244108
24. Martínez-Gómez JM, Johansen P, Erdmann I, Senti G, Cramer R, Kündig T. Intralymphatic injections as a new administration route for allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;150(1):59-65. DOI: 10.1159/000210381
25. 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
26. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J. Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):291-307. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.020

The annual cost of medical care for patients with moderate to severe atopic dermatitis in Mexico. A multicenter study

Costo anual de la atención médica de pacientes con dermatitis atópica moderada a grave en México. Estudio multicéntrico

Esther Guevara-Sanginés,¹ Diego Pérez-Rojas,¹ Armando Nevárez-Sida,² Martha Alicia Aceves,³ María Teresa Barrón-Tapia,¹ Fernando Jorge Abaroa-Cantú,⁴ Circe Ancona-Castro,⁴ María del Rosario García-Salazar,⁵ Jimena Miguel Hernández-Rodríguez,⁶ Fernando García-Contreras,² Lorena Estrada-Aguilar¹

Abstract

Background: In Mexico, the economic burden of medical care for patients with atopic dermatitis is unknown.

Objective: To determine the annual direct medical costs of the treatment for patients with moderate to severe atopic dermatitis who receive medical attention at "Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado" (Institute for Social Security and Social Services for State Workers, better known as ISSSTE), as well as the main variables associated with it.

Methods: A multicenter, retrospective cohort study. Clinical records of patients with moderate to severe atopic dermatitis were reviewed and a multivariate analysis was designed by using a generalized linear model.

Results: 65 patients were included; 41 of them (63.07 %) had moderate atopic dermatitis, and 24 (36.92 %) had severe AD; 39 (60 %) of them were female patients. In groups with severe atopic dermatitis, statistically significant differences were observed in matters of the duration of the evolution of the disease, comorbidities, intense pruritus, and depression. The average annual cost of medical care for patients with moderate atopic dermatitis was 1527 ± 623 USD, and for patients with severe atopic dermatitis the cost was 9487 ± 8990 USD. Significant differences were observed in dermatology consultations, referrals, laboratory and diagnostic studies, and the number of drugs prescribed by physicians. With the multivariate analysis, it was identified that the highest cost was presented by severe patients ($p = 0.0001$) who were younger and had comorbidities, along with diagnosis of depression.

Conclusions: The severity of atopic dermatitis, the age average, the presence of comorbidities, and the diagnosis of depression are the variables with the highest association and impact on the direct cost of medical care.

Key words: Atopic dermatitis; Eczema; Direct medical costs

Este artículo debe citarse como: Guevara-Sanginés E, Pérez-Rojas D, Nevárez-Sida A, Aceves MA, Barrón-Tapia MT, Abaroa-Cantú FJ, Ancona-Castro C, García-Salazar MR, Hernández-Rodríguez JM, García-Contreras F, Estrada-Aguilar LG. Costo anual de la atención médica de pacientes con dermatitis atópica moderada a grave en México. Estudio multicéntrico. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):9-18



Resumen

Antecedentes: En México se desconoce el impacto económico de la atención médica de los pacientes con dermatitis atópica.

Objetivo: Determinar los costos médicos directos anuales del tratamiento de pacientes con dermatitis atópica moderada y grave que se atienden en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, y las principales variables asociadas.

Métodos: Estudio multicéntrico de cohorte retrospectiva. Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con dermatitis atópica clasificada como moderada o grave y se diseñó un modelo de análisis multivariado mediante un modelo lineal generalizado.

Resultados: Se incluyeron 65 pacientes, 41 (63.07 %) tuvieron dermatitis atópica moderada y 24 (36.92 %), grave; 39 (60 %) fueron del sexo femenino. En los grupos con dermatitis atópica grave se observaron diferencias estadísticamente significativas en años de evolución de la enfermedad, comorbilidades, prurito intenso y depresión. El costo promedio anual de la atención médica para dermatitis atópica moderada fue de 1527 ± 623 USD y para dermatitis atópica grave, de 9487 ± 8990 USD. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en consultas de dermatología, interconsultas, estudios de laboratorio y gabinete y número de medicamentos prescritos. Con el análisis multivariado se identificó que el costo mayor lo presentaban los pacientes graves ($p = 0.0001$), más jóvenes, con comorbilidades y diagnóstico de depresión.

Conclusiones: La gravedad de la dermatitis atópica, la edad, presentar comorbilidades y contar con el diagnóstico de depresión son las variables con mayor asociación e impacto en el costo directo de la atención médica.

Palabras clave: Dermatitis atópica; Eccema; Costo médico directo

ORCID

Esther Guevara-Sanginés 0000-0003-0775-3585, Diego Pérez-Rojas, 0000-0003-3459-9309; Armando Nevárez-Sida, 0000-0002-1007-3268; Martha Alicia Aceves, 0000-0001-5362-1458, María Teresa Barrón-Tapia, 0000-0003-4119-6479; Fernando Jorge Abaroa-Cantú, 0000-0003-0462-1982; Circe Ancona-Castro, 0000-0003-2614-7409; María del Rosario García-Salazar, 0000-0002-4458-9369; Jimena Miguel Hernández-Rodríguez, 0000-0002-7653-8507; Fernando García-Contreras, 0000-0001-6247-7363; Lorena Estrada-Aguilar, 0000-0002-4188-117X

¹Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Servicio de Dermatología, Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Unidad de Investigación en Epidemiología y Servicios de Salud, Ciudad de México, México

³Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, Servicio de Dermatología, Jalisco, México

⁴Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional Monterrey, Servicio de Dermatología, Nuevo León, México

⁵Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional Dr. Darío Fernández Fierro, Servicio de Dermatología, Ciudad de México, México

⁶Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional Centenario de la Revolución Mexicana, Servicio de Dermatología, Morelos, México

Correspondencia: Diego Pérez-Rojas.
diegoolinperezrojas@gmail.com

Recibido: 2019-10-30
Aceptado: 2020-01-27
DOI: 10.29262/ram.v67i1.700

Abreviaturas y siglas

DA, dermatitis atópica

ISSSTE, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

Antecedentes

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel que se caracteriza por prurito intenso, xerosis e inflamación, de curso crónico con exacerbaciones y remisiones.^{1,2,3,4,5,6} Es la enfermedad inflamatoria de la piel más común; la prevalencia en Estados Unidos es de aproximadamente 25 % en niños y de hasta 7 % en los adultos;⁵ en México se estima una prevalencia de 10.1 y 3 % en niños y adultos, respectivamente.⁷

La DA se ha asociado con otras comorbilidades atópicas como asma, rinitis alérgica y conjuntivitis; y no atópicas, como trastornos del sueño, ansiedad y depresión.^{8,9} También se ha observado predisposición a infecciones, principalmente por *Staphylococcus aureus*,^{1,8,9} por lo que tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.^{10,11}

Algunos pacientes presentan una enfermedad grave y recalcitrante, con poca respuesta a tratamientos convencionales, como esteroides tópicos y sistémicos, inhibidores de calcineurina e inmunosupresores, que en ocasiones resultan en carga económica importante personal, familiar y para los sistemas de salud.^{12,13,14,15,16,17,18,19} En el estudio Global Skin Disease Morbidity and Mortality: An Update From The Global Burden of Disease Study 2013, Karimkhani *et al.*²⁰ demostraron que los padecimientos cutáneos se encuentran entre las principales enfermedades con carga económica no fatal. En México se desconoce el impacto económico de la atención de los pacientes con DA de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, mientras que en Estados Unidos, Asia y Europa está documentado.^{12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22}

El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) cubre los servicios de salud de poco más de 13 millones de mexicanos, entre ellos trabajadores federales y sus familias. La población que se asiste cuenta con características socioeconómicas heterogéneas.

El objetivo de este estudio fue determinar los costos médicos directos del tratamiento de pacientes con DA moderada y grave, así como las principales variables asociadas.

Métodos

Se diseñó un estudio multicéntrico. Se integró una cohorte retrospectiva obtenida de cuatro centros hospitalarios de tercer nivel de atención del ISSSTE y uno de segundo nivel, en la que se incluyeron todos los pacientes con DA clasificada como moderada o grave de acuerdo con la Global Assessment Scale,²³ que hubieran recibido tratamiento y seguimiento ininterrumpido durante un año en el servicio de dermatología.

Para la obtención de la información se revisaron los expedientes clínicos y se registraron los datos sociodemográficos, clínicos y de recursos utilizados por la institución en la atención y tratamiento de los pacientes; no se aplicó tasa de descuento porque el horizonte temporal fue igual a un año. Se compararon los resultados de los pacientes con DA moderada con los de los pacientes con DA grave y los costos anualizados con los de otros estudios publicados.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética y Bioseguridad del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE (registro 674.2018), el 5 de diciembre de 2018.

Los costos médicos directos se determinaron desde la perspectiva del proveedor de servicios públicos de salud (ISSSTE). Para el costeo se combinaron varias metodologías de acuerdo con el tipo de datos: microcosteo para el tratamiento farmacológico, costo día-cama, costos promedio para estudios de laboratorio, gabinete, consultas, interconsultas y hospitalización. Los costos unitarios para medicamentos provinieron de las adquisiciones realizadas por el ISSSTE en 2018, al igual que los costos unitarios promedio por servicios. Todos los costos se expresan en dólares americanos (USD), con tipo de cambio a mayo de 2019.

El análisis estadístico se realizó mediante chi cuadrada, coeficiente de Pearson para variables dicotómicas y t de Student para datos cuantitativos continuos. Se tomó como estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Debido a que el costo médico directo es una variable no normal, sin valores negativos y distri-

bución heterocedástica, se llevó a cabo un modelo de regresión lineal generalizado para identificar las variables con mayor asociación con los costos en que incurren los pacientes con DA. Se utilizó el criterio de Akaike para elegir entre las familias de distribución gaussiana, gamma e inversa gaussiana y las funciones de enlace identidad y logit. El análisis estadístico se realizó en el programa Stata versión 12.0.

Las variables en el modelo lineal generalizado como regresores del costo médico directo de atención en pacientes con DA fueron sexo, edad en años, años de evolución de la enfermedad, comorbilidades y gravedad de la enfermedad.

Resultados

Se revisaron 127 expedientes de pacientes con diagnóstico de DA, 33 (25.98 %) correspondieron a pacientes con DA leve, 29 (22.83 %) fueron excluidos porque no contaban con un año de seguimiento; 41 (32.28 %) fueron pacientes moderados y 24 (18.89 %) correspondieron a pacientes graves, por lo que el análisis se realizó con la información de 65 pacientes (figura 1).

Del total analizado, 39 pacientes (60 %) correspondieron al sexo femenino y 26 (40 %) al masculino. En el grupo de pacientes con DA moderada, 26 eran mujeres (63.41 %) y 15 hombres (36.58 %); en

el grupo con DA grave, 13 eran mujeres (54.16 %) y 11 hombres (45.83 %). La media de edad de todos los pacientes fue de 19.62 ± 19.85 años, la edad media de los pacientes con DA moderada fue de 18.66 ± 22.28 años, con un rango de 1.66 a 80 años; en los pacientes con DA grave, la edad media fue de 21.28 ± 15.13 años, con rango de 1.66 a 56 años. En el grupo con DA moderada, 28 (68.29 %) fueron menores de 18 años y 13 (31.70 %), mayores de 18 años; en el grupo con DA grave, 13 (54.16 %) fueron menores de 18 años y 11 (45.83 %), mayores de 18 años.

El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 6.35 años; el promedio de años de evolución en el grupo con DA moderada fue de 4.63 ± 3.78 años, con rango de uno a 15 años, en contraste con los pacientes del grupo con DA grave, cuyo tiempo de evolución de la enfermedad fue de 9.29 ± 7.50 años, con un rango de uno a 32 años y una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0015$).

De los pacientes incluidos, 36 (55.38 %) padecían una comorbilidad: 19 (46.34 %) en el grupo con DA moderada y 17 (70.83 %) en el grupo con DA grave, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.05$). Se reportó prurito intenso que interfería con el sueño en 34 pacientes (52.31 %): 16 (39.02 %) con DA moderada y 18 (75 %) con DA grave ($p = 0.005$). El diagnóstico de depresión se

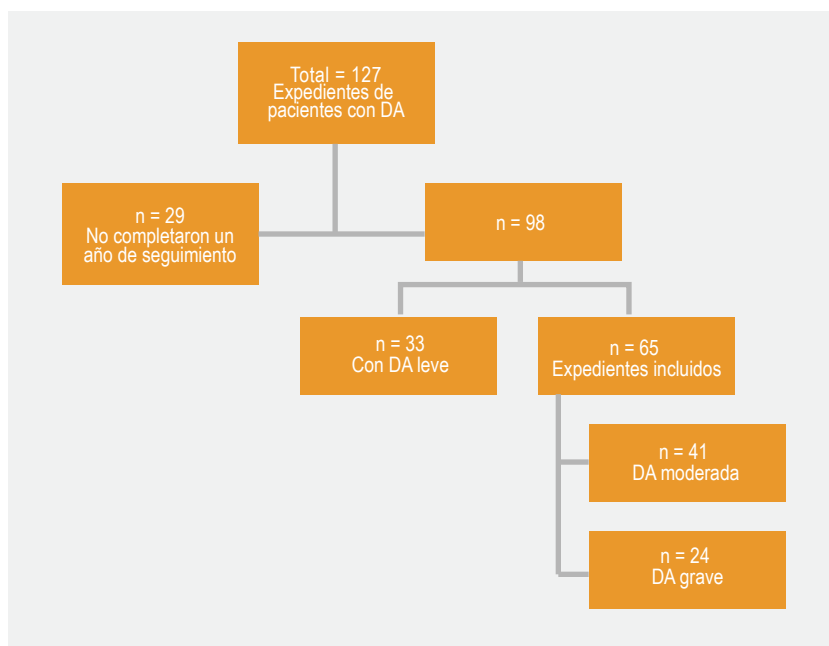


Figura 1. De 127 expedientes de pacientes con DA, se incluyeron 65 para el análisis estadístico, 41 de pacientes con DA moderada y 24 con DA grave. DA = dermatitis atópica.

documentó en 19 pacientes (29.23 %): seis (14.63 %) con DA moderada y 13 (54.17 %) con DA grave ($p = 0.001$).

Entre ambos grupos se encontró una diferencia estadísticamente significativa en años de evolución de la enfermedad, presencia de comorbilidades, prurito intenso que afecta el sueño y depresión (cuadro 1).

Uso de recursos (cuadro 2)

La atención médica de los pacientes con DA fue por lo general ambulatoria, solo 15 (23.7 %) pacientes requirieron visitas al servicio de urgencias, uno (2.43 %) en el grupo moderado y 14 (58.33 %) en el grave. Durante el año registrado fueron hospitalizados 10 pacientes (15.38 %) a causa de la enfermedad, con una media de 1.69 ± 1.01 hospitalizaciones en el año. El número máximo de hospitalizaciones registradas en el grupo con DA grave fue de tres en un año. Todos los pacientes que requirieron hospitalización relacionada con la DA pertenecieron al grupo con DA grave, que correspondieron a 41.66 % de este grupo; la media de hospitalización fue de 11.93 ± 8.56 días.

Los pacientes de la cohorte recibieron un promedio de 8.57 consultas en el Servicio de Dermatología durante el seguimiento, con una media de 6.43 ± 2.13 consultas en el grupo con DA moderada y 12.25 ± 4.97 consultas en el grupo con DA grave ($p = 0.0001$).

Se solicitó interconsulta a 15 especialidades diferentes por múltiples causas. Los pacientes con enfer-

medad moderada tuvieron una media de 3.68 ± 2.0 interconsultas, en contraste con 9.08 ± 6.88 interconsultas en el grupo con DA grave ($p = 0.0033$). La especialidad interconsultada con mayor frecuencia fue inmunología y alergia: 25 (38.46 %) pacientes de la cohorte acudieron a este servicio, 11 (45.83 %) con DA grave y 14 (34.14 %) con DA moderada, sin diferencia estadísticamente significativa.

Para monitorear la evolución de la enfermedad durante el año, en 59 (90.76 %) pacientes se solicitó un promedio de 40.65 exámenes de laboratorio y gabinete, con una media de 16.22 ± 9.57 estudios en el grupo con DA moderada y 76.28 ± 64.20 en el grupo con DA grave ($p = 0.0001$). En los pacientes con DA moderada, en promedio se prescribieron 3.81 ± 1.95 medicamentos y en aquellos con DA grave, 5.71 ± 2.88 ($p = 0.0012$).

Costos

El costo directo de la atención médica anual promedio por paciente fue de 4466 USD; en pacientes con DA moderada fue de 1527 ± 622.82 USD, con un rango de 669.60 a 3600.41 USD y para pacientes con DA grave, de 9487 ± 8990.08 USD, con un rango de 1802.74 a 31686.77 USD ($p = 0.0001$).

Los costos de cada recurso utilizado en la atención de los pacientes con DA se describen en el cuadro 3, en el que se incluyen consultas al dermatólogo, interconsultas, visitas a urgencias, hospitalización, estudios de laboratorio y gabinete, medi-

Cuadro 1. Características de los pacientes con dermatitis atópica moderada y grave

Variables	DA moderada (n = 41)		DA grave (n = 24)		p
	Media \pm DE		Media \pm DE		
Edad (años)	18.66 \pm 22.28		21.28 \pm 15.13		0.6124
Tiempo de evolución (años)	4.63 \pm 3.78		9.29 \pm 7.50		0.0015
	n	%	n	%	
Sexo masculino	15	36.58	11	45.83	0.463
Comorbilidades	19	46.34	17	70.83	0.05
Prurito*	16	39.02	18	75	0.005
Depresión	6	14.63	13	54.17	0.001

*Que afecta el sueño.

p < 0.05 con valor estadísticamente significativo. DA = dermatitis atópica, DE = desviación estándar.

Cuadro 2. Uso de recursos por concepto en pacientes con dermatitis atópica moderada y grave

Variables	DA moderada (n = 41)			DA grave (n = 24)			p
	n	Media	DE	n	Media	DE	
Consultas al dermatólogo	41	6.43	2.13	24	12.25	4.97	0.0001
Interconsultas	18	3.68	2.00	15	9.08	6.88	0.0033
Urgencias	1	0.98	NA	14	2.75	1.45	NA
Hospitalizaciones	0	NA	NA	10	1.69	1.01	NA
Días de hospitalización	0	NA	NA	10	11.93	8.56	NA
Exámenes de laboratorio y gabinete	35	16.22	9.57	24	76.28	64.20	0.0001
Número de medicamentos (promedio)	41	3.81	1.95	24	5.71	2.88	0.0012

DA = dermatitis atópica, n = número de expedientes de pacientes con DA, NA = no aplica.

camentos dermatológicos y de las interconsultas. En todas las variables estudiadas se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

El costo promedio de una hospitalización en un paciente con DA grave fue de 6304 ± 911 USD, con un rango de 910.56 a 14 558.69 USD.

En el modelo de regresión multivariado, la variable dependiente correspondió al costo médico directo de pacientes con DA. El modelo lineal generalizado que mostró un mejor ajuste correspondió a distribución gamma y función de enlace logit (cuadro 4).

La variable más relevante fue la gravedad de la enfermedad, que implicó mayores costos médicos directos para su atención. Tener DA grave conllevó un costo esperado mayor de 118 % comparado con padecer DA moderada ($p = 0.0001$)

La atención de los pacientes que tuvieron comorbilidades representó un costo mayor de 48 % para la institución; entre las comorbilidades, la depresión incrementó los costos en 74 %, con una diferencia estadísticamente significativa (cuadro 4).

De acuerdo con los costos obtenidos, en la proyección se observó que el mayor tiempo de evolución de la enfermedad estuvo asociado con mayor

Cuadro 3. Costo por concepto (USD) en pacientes con dermatitis atópica moderada y grave

Variables	DA moderada		DA grave		p
	Media	DE	Media	DE	
Consultas al dermatólogo	741	245	1 411	573	0.0001
Interconsultas	424	230	1 046	742	0.0033
Urgencias	1 047	NA	2 332	1 481	NA
Hospitalización	NA	NA	6 304	911	NA
Laboratorio y gabinete	289	204	1 248	956	0.0001
Medicamentos dermatología	259	172	899	803	0.0001
Medicamentos interconsultas	164	187	2 209	2 926	0.0073
Costo total	1 527	623	9487	8 990	0.0001

DA = dermatitis atópica. NA = no aplica.

Cuadro 4. Modelo lineal generalizado en costos de pacientes con dermatitis atópica

Variables	Coefficiente	SE	z	p > z	IC 95 %	
Sexo	-0.09	0.118	-0.72	0.469	-0.317	0.146
Edad	-0.01	0.003	-3.24	0.001	-0.013	-0.003
Evolución	0.02	0.011	1.55	0.121	-0.005	0.040
Comorbilidades	0.48	0.125	3.86	0	0.238	0.728
Gravedad	1.18	0.166	7.08	0.000	0.850	1.502
Depresión	0.74	0.169	4.41	0.000	0.413	1.075
Constante	7.08	0.113	62.81	0.000	6.862	7.304

Modelo lineal generalizado en costos utilizando la familia gamma y la función de enlace logit

costo: cada cinco años de evolución de la enfermedad se asoció con incremento de 4 % en los costos de atención. Los costos directos anuales predichos basados en el modelo lineal generalizado demostraron que el sexo femenino, la edad entre seis y 12 años y presentar comorbilidades asociadas con la DA son las variables con mayor impacto en el costo de la atención médica en pacientes graves (cuadro 5).

Discusión

El presente estudio describe detalladamente los recursos utilizados y los costos directos generados en la atención médica de pacientes con DA durante un

año; las similitudes y diferencias con otras investigaciones se describen a continuación.

Los resultados sugieren que la gravedad de la enfermedad es la variable asociada más relevante para los costos médicos directos de la atención de pacientes con DA. En el grupo de pacientes graves, el mayor costo de uso de recursos fue el derivado de las hospitalizaciones.

Los pacientes con DA grave requieren seguimiento más estrecho, en hospitales especializados de segundo y tercer nivel que cuenten con los recursos humanos, de servicios de laboratorio e imagen y terapias sistémicas o biológicas necesarios,

Cuadro 5. Costo médico directo anual predicho (USD) para pacientes con dermatitis atópica

Variables	Media	DA moderada	DA grave
Paciente con DA	4 228	1 614	8 696
Sexo			
Femenino	4 598	1 704	10 384
Masculino	3 675	1 456	6 700
Edad (años)			
< 6	2 210	1 511	5 937
6-12	3 666	1 652	10 377
12-18	7 246	1 754	8 815
≥ 18	5 000	1 689	8 913
Comorbilidades			
Sin comorbilidades	2 243	1 252	5 357
Con comorbilidades	5 828	2 032	10 070

Costos predichos basados en el modelo lineal generalizado en costos. DA = dermatitis atópica.

tanto en la atención ambulatoria como en la hospitalaria, lo que incrementa significativamente los costos médicos directos.

Simpson *et al.*⁹ encontraron que 21.8 % de los pacientes con DA padece depresión, lo que contrasta con 29.23 % encontrado en el presente estudio, en el que 54.17 % de los pacientes con DA grave tuvo el diagnóstico de depresión. De acuerdo con los datos obtenidos por el modelo lineal generalizado, padecer esta comorbilidad tiene la probabilidad de aumentar en 74 % los costos de atención.

Una mayor gravedad de la enfermedad se asoció con mayores costos, por el mayor porcentaje de comorbilidades, como lo demostró el modelo multivariado. Este resultado concuerda con los registrados por Shrestha *et al.*¹⁷ en pacientes estadounidenses con DA.

En 2015, en Corea, Kim *et al.*²¹ mencionaron que hay mayores costos a mayor gravedad, pero sin significación estadística. Lo anterior debido a que el cálculo del costo de la enfermedad en ese estudio fue de un trimestre extrapolado a un año, sin tomar en cuenta la variación del comportamiento de la enfermedad a través del tiempo. En el presente estudio, en los expedientes clínicos se verificó la evolución de la enfermedad consulta a consulta durante un año. Demostramos que la gravedad de la enfermedad no solo tiene una asociación directa y estadísticamente significativa con el costo de atención, sino que es la variable con mayor peso para determinar el costo médico directo en los pacientes con DA.

En población estadounidense con DA, Shrestha *et al.*¹⁷ registraron que el costo anual por paciente varió de 14 580 a 22 123 USD, en contraste con 9487 USD en promedio, con un rango de 1802 a 31 686 USD en los pacientes graves del presente estudio. Estas diferencias pueden atribuirse a que los datos obtenidos en el estudio de Shrestha fueron solo de las solicitudes de pago a las aseguradoras, las cuales tienen la facultad de decidir si reembolsan o no todos los recursos utilizados en la atención del paciente, de acuerdo con la cobertura del seguro contratado; en nuestro cálculo se incluyeron todos los recursos utilizados por la institución.

Kim *et al.*²¹ determinaron que el gasto directo de la atención de 32 pacientes con DA extrapolado a

un año es de 2246 USD, sin embargo, esa investigación se basó en cuestionarios, un diario de gastos y bases de datos de aseguradoras, además, se tomaron en cuenta los costos indirectos, que resultaron en un costo anual de 3525.6 USD. Las mujeres tuvieron mayores costos comparadas con los hombres y los adultos tuvieron mayor costo que los niños. Esos hallazgos contrastan con el costo promedio de 4466 USD calculados en nuestro estudio, lo que puede explicarse porque en el estudio coreano se incluyeron pacientes con DA leve, los cuales fueron excluidos en el nuestro.

Del análisis de 20 % de los pacientes internados por DA en un análisis de seguimiento de 10 años en Estados Unidos, Narla *et al.*¹⁴ estimaron que el costo nacional anual en salud por la atención de adultos que requirieron hospitalizaciones fue de 8 288 083 USD y por la atención de niños fue de 3 333 868 USD, sin especificar el costo por paciente.

En México no se encuentran publicados los datos asociados a la carga económica nacional de la DA, por lo que es importante aumentar la investigación en este ámbito, para determinar si las nuevas alternativas terapéuticas pueden tener impacto en los costos de la atención médica de los pacientes y los gastos institucionales.

En México —catalogado de acuerdo con la clasificación y los datos del informe anual del Banco Mundial²⁴ y del Fondo Monetario Internacional,²⁵ como un país de ingreso medio alto y donde el salario mínimo anual es de 1848.24 USD—, la atención médica de un paciente con DA grave resulta incoachable para quienes no cuentan con servicios de seguridad social o seguros de gastos médicos particulares, porque se requiere la intervención de diversos especialistas.

Una limitante de nuestro estudio fue que no se conocieron los gastos erogados por el paciente fuera de la institución (gastos de bolsillo).

Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos, las variables con mayor asociación e impacto en el costo directo de la atención médica son el nivel de gravedad de la DA, la edad, las comorbilidades y la depresión.

Agradecimientos

Agradecemos a Indie Project, por el apoyo invaluable para la realización de este estudio.

Referencias

1. Eichenfield L, Tom W, Berger T, 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
2. Sidbury R, Davis D, Cohen D, 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
3. Schneider LC. Ditching the itch with anti-type 2 cytokine therapies for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2017;376(9):878-879. DOI: 10.1056/NEJMe1616072
4. Boguniewicz M. Biologic therapy for atopic dermatitis: moving beyond the practice parameter and guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1477-1487. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.08.031
5. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(1):10-22. DOI: 10.1016/j.anaai.2017.10.039
6. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1. DOI: 10.1038/s41572-018-0001-z
7. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento de dermatitis por contacto en adultos. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2017.
8. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1132-1138. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.031
9. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(3):491-498. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.10.043
10. Blome C, Radtke MA, Eissing L, Augustin M. Quality of life in patients with atopic dermatitis: Disease burden, measurement, and treatment benefit. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(2):163-169. DOI: 10.1007/s40257-015-0171-3
11. Holm JG, Agner T, Clausen ML, Thomsen SF. Quality of life and disease severity in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(10):1760-1767. DOI: 10.1111/jdv.13689
12. Mancini AJ, Kaulback K, Chamlin SL. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: A systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(1):1-6. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2007.00572.x
13. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Sevetson E, Block JK, Qureshi AA, et al. The burden of atopic dermatitis: Summary of a report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol.* 2017;137(1):26-30. DOI: 10.1016/j.jid.2016.07.012
14. Narla S, Hsu DY, Thyssen JP, Silverberg JI. Inpatient financial burden of atopic dermatitis in the United States. *J Invest Dermatol.* 2017;137(7):1461-1467. DOI: 10.1016/j.jid.2017.02.975
15. Silverberg JI. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017;35(3):283-289. DOI: 10.1016/j.det.2017.02.002
16. Adamson AS. The economics burden of atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:79-92. DOI: 10.1007/978-3-319-64804-0_8
17. Shrestha S, Miao R, Wang L, Chao J, Yuce H, Wei W. Burden of atopic dermatitis in the United States: analysis of healthcare claims data in the Commercial, Medicare, and Medi-Cal databases. *Adv Ther.* 2017;34(8):1989-2006. DOI: 10.1007/s12325-017-0582-z
18. Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. The burden of atopic dermatitis in US adults: Health care resource utilization data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):54-61. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.002
19. Kwa L, Silverberg JI. Financial burden of emergency department visits for atopic dermatitis in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3):443-447. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.05.025

20. Karimkhani C, Delavalle RP, Coffeng LE, Flohr C, Hay RJ, Langan SM, et al. Global skin disease morbidity and mortality: An update from the Global Burden of Disease study 2013. *JAMA Dermatol.* 2017;153(5):406-412. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.5538
21. Kim C, Park KY, Ahn S, Kim DH, Li K, Kim DW, et al. Economic impact of atopic dermatitis in Korean patients. *Ann Dermatol.* 2015;27(3):298-305. DOI: 10.5021/ad.2015.27.3.298
22. Arima K, Gupta S, Gadkari A, Hiragun T, Kono T, Katayama I, et al. Burden of atopic dermatitis in Japanese adults: Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness survey. *J Dermatol.* 2018;45(4):390-396. DOI: 10.1111/1346-8138
23. International Eczema Council [sitio web]. Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (VIGA-ADTM™) Scale. EE. UU.: International Eczema Council; 2017. Disponible en: <https://www.eczemacouncil.org/research/investigator-global-assessment-scale/>
24. Banco Mundial [sitio web]. Informe anual 2019. EE. UU.: Banco Mundial; 2019. Disponible en: <https://www.bancomundial.org/es/about/annual-report>
25. Fondo Monetario Internacional [sitio web]. Informe anual del FMI 2019. EE. UU.: Fondo Monetario Internacional; 2019. Disponible en: <https://www.imf.org/external/pubs/ft/ar/2019/eng/assets/pdf/imf-annual-report-2019-es.pdf>

The effectiveness of omalizumab in the control of severe uncontrolled asthma in Latin America. An exploratory systematic review and meta-analysis

Efectividad del omalizumab en el control del asma grave no controlada en Latinoamérica. Revisión sistemática exploratoria y metaanálisis

Pablo Miranda¹

Abstract

Background: Omalizumab is effective in the treatment of severe persistent allergic asthma that is not controlled with long-acting beta-agonists/ high-dose inhaled corticosteroids.

Objective: To conduct a systematic exploratory review and meta-analysis of studies with omalizumab in Latin America.

Methods: A search of real-life studies on the effectiveness of omalizumab in asthma control conducted in Latin America was carried out. The average of the aggregate effectiveness of omalizumab in asthma control (Pooled Analysis) was estimated by using a random effects model.

Results: Nine open uncontrolled observational studies were identified; these studies included a total of 1 118 patients with severe uncontrolled asthma. The average of the estimated aggregate effectiveness of omalizumab in the good control of severe asthma was of 80.6 % in children and 78.9 % in adults.

Conclusions: The average of the estimated aggregate effectiveness of omalizumab in the control of severe asthma in both children and adults in Latin America was over 78 %. Randomized controlled studies are required in order to establish the efficacy and effectiveness of omalizumab in the control of severe asthma and in the different subgroups by level of eosinophils.

Key words: Omalizumab; Severe asthma; Asthma control

Este artículo debe citarse como: Miranda P. Efectividad del omalizumab en el control del asma grave no controlada en Latinoamérica. Revisión sistemática exploratoria y metaanálisis. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):19-24

ORCID
Pablo Miranda, 0000-0002-6790-7112

¹ALZAK Foundation, Bolívar, Colombia

Correspondencia: Pablo Miranda.
mmpa9@hotmail.com

Recibido: 2019-11-02
Aceptado: 2019-11-02
DOI: 10.29262/ram.v67i1.701



Resumen

Antecedentes: El omalizumab es eficaz en el tratamiento del asma alérgica persistente grave no controlada con el tratamiento con betaagonistas de acción prolongada/corticoides inhalados en dosis alta.

Objetivo: Realizar una revisión sistemática exploratoria y metaanálisis de estudios con omalizumab en Latinoamérica.

Métodos: Se realizó una búsqueda de estudios de vida de real realizados en Latinoamérica sobre la efectividad de omalizumab en el control del asma. Se estimó la media de la efectividad agregada del omalizumab en el control del asma, utilizando un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: Se identificaron nueve estudios observacionales abiertos no controlados, que incluyeron 1118 pacientes con asma grave no controlada. La media de la efectividad agregada estimada del omalizumab en el buen control de asma grave fue de 80.6 %, en los niños fue de 83.4 % y en los adultos de 78.9 %.

Conclusiones: La media de la efectividad agregada estimada de omalizumab en el control del asma alérgica grave fue superior a 78 %. Se requieren estudios controlados aleatorizados para establecer la eficacia y efectividad del fármaco en el control de asma grave y en los diferentes subgrupos por nivel de eosinófilos.

Palabras clave: Omalizumab; Asma severa; Control de asma

Antecedentes

La prevalencia de asma grave en Latinoamérica oscila entre 5 y 20 %.¹ El estudio Asthma Insights and Realista in Latin America Survey de 2005 reportó una prevalencia de buen control de asma en niños y adultos de 2.6 y 2.3 %, respectivamente, y una prevalencia de síntomas diurnos y nocturnos de 51 y 56 %, respectivamente.² El asma no controlada se asocia a considerable consumo de recursos sanitarios y altos costos directos e indirectos.³

El omalizumab es eficaz en asma alérgica persistente grave no controlada con el tratamiento con betaagonistas de acción prolongada/corticoides inhalados en dosis alta; según las recomendaciones de la Global Initiative for Asthma de 2018, se debe considerar su uso en el esquema propuesto de adición por pasos para el tratamiento del asma severa (paso 5).⁴ En estudios de vida real en Estados Unidos se ha reportado que el omalizumab puede ser costo-efectivo para el tratamiento del asma grave no controlada desde la perspectiva del pagador estadounidense.⁵

El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática y metaanálisis de estudios de vida real con omalizumab realizados en Latinoamérica.

Métodos

Se efectuó una búsqueda en bases de datos electrónicas (PubMed, Cochrane, SciELO, Lilacs y Redalyc) de estudios de vida de real sobre la efectividad del omalizumab para el control del asma mediante el Test de Control del Asma, efectuados en Latinoamérica durante un periodo mínimo de cuatro meses, sin restricciones de idioma. Dos revisores independientes revisaron los estudios; las diferencias en la selección de los artículos incluidos se definieron por consenso.

Se estimó la media de la efectividad agregada del omalizumab en el control del asma, utilizando un modelo de efectos aleatorios. Los datos se ingresaron en el programa RevMan 5.3 para dibujar diagramas de bosque. La heterogeneidad se evaluó con las pruebas estadísticas de χ^2 e I^2 . Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Se identificaron nueve estudios observacionales abiertos no controlados (tres de Brasil, dos de Argentina, uno de Chile, uno de Colombia y dos de México), que abarcaron 1118 pacientes con asma grave no controlada.^{6,7,8,9,10,11,12,13,14} De los estudios incluidos,

cuatro fueron estudios prospectivos^{9,10,12,13} y cinco retrospectivos o series de casos.^{6,7,8,11,14} La duración de los seguimientos estuvo entre los cuatro meses y cuatro años. Un estudio no reportó la duración del seguimiento¹⁴ (cuadro 1).

La efectividad global de omalizumab en el control del asma grave osciló entre 57.6 y 88 %.^{7,10,13} De acuerdo con los grupos de edad, la efectividad en niños osciló entre 59 y 88 %;^{9,7} en adultos osciló entre 57.6 y 88 %.^{10,13} La media de la efectividad agregada estimada del omalizumab en el control de asma grave fue de 80.6 %. La media de la efectividad agregada estimada del omalizumab en el buen control del asma grave en niños y adultos fue de 83.4 y 78.9 %, respectivamente (figura 1). La media de la efectividad agregada estimada de omalizumab en el buen control de asma grave fue mayor en los estudios prospectivos comparada con la de los estudios retrospectivos (figura 2).

Discusión

La eficacia y efectividad del omalizumab en el control del asma grave ha sido ampliamente reportada en niños y adultos. La eficacia media de omalizumab para reducir las exacerbaciones de asma reportada en ensayos clínicos en adultos y niños es de aproximadamente 45 % (RM = 0.55, IC 95 % = 0.42-0.60).¹⁵

La efectividad media de omalizumab para reducir las exacerbaciones de asma reportada en ensayos clínicos y estudios observacionales en adultos y niños oscila entre 26 % (RM = 0.74, IC 95 % = 0.55-1.00) y 33 % (RM = 0.66, IC 95 % = 0.44-1.00), respectivamente.¹⁶

En el estudio prospectivo de vida real más reciente realizado en Estados Unidos, con 806 pacientes mayores de 12 años con asma alérgica en tratamiento con omalizumab, se reportó una reducción de 50 % en las exacerbaciones de asma, mejoría en el resultado del Test de Control del Asma de 64.7 % y mejoría del volumen espiratorio forzado de 35.9 %.¹⁷ En nuestra revisión sistemática y metaanálisis estimamos 80.6 % de efectividad media de omalizumab en el buen control del asma severa en estudios realizados en Latinoamérica, superior a la reportada en otros análisis realizados en el mundo.

Conclusión

La media de la efectividad agregada estimada de omalizumab en el buen control del asma grave en niños y adultos en Latinoamérica fue superior a 78 %. Se requieren estudios controlados aleatorizados para establecer la eficacia y efectividad del omalizumab en el control de asma grave y en los diferentes subgrupos por nivel de eosinófilos en la población de Latinoamérica.

Cuadro 1. Características principales de los estudios incluidos

País	Año	Estudio	Autor	Población	Edad (años)	Seguimiento	Total pacientes	Efectividad omalizumab
Brasil	2014	Retrospectivo	Sarquis-Serpa	Adultos	34-72	8 meses	24	83.30 %
Brasil	2015	Retrospectivo	Mendonça-Rodrigues	Niños	3-18	6 meses	8	88 %
Brasil	2017	Serie de casos	Carvalho-Pinto <i>et al.</i>	Adultos	> 18	4 meses	12	73 %
Argentina	2019	Prospectivo	Giubergia <i>et al.</i>	Niños	≥ 6	24 meses	17	59 %
Argentina	2012	Prospectivo	Bergna <i>et al.</i>	Adultos	> 18	24 meses	925	57.60 %
Chile	2016	Serie de casos	Herrera <i>et al.</i>	Niños	< 18	16 meses	8	75 %
Colombia	2018	Prospectivo	Morales-Munera <i>et al.</i>	Niños	≥ 6	12 meses	61	90 %
México	2016	Prospectivo	Vargas-Correa <i>et al.</i>	Niños y Adultos	7-78	4 años	28	88 %
México	2016	Retrospectivo	Herrera-García <i>et al.</i>	Adultos	> 18	ND	35	80 %

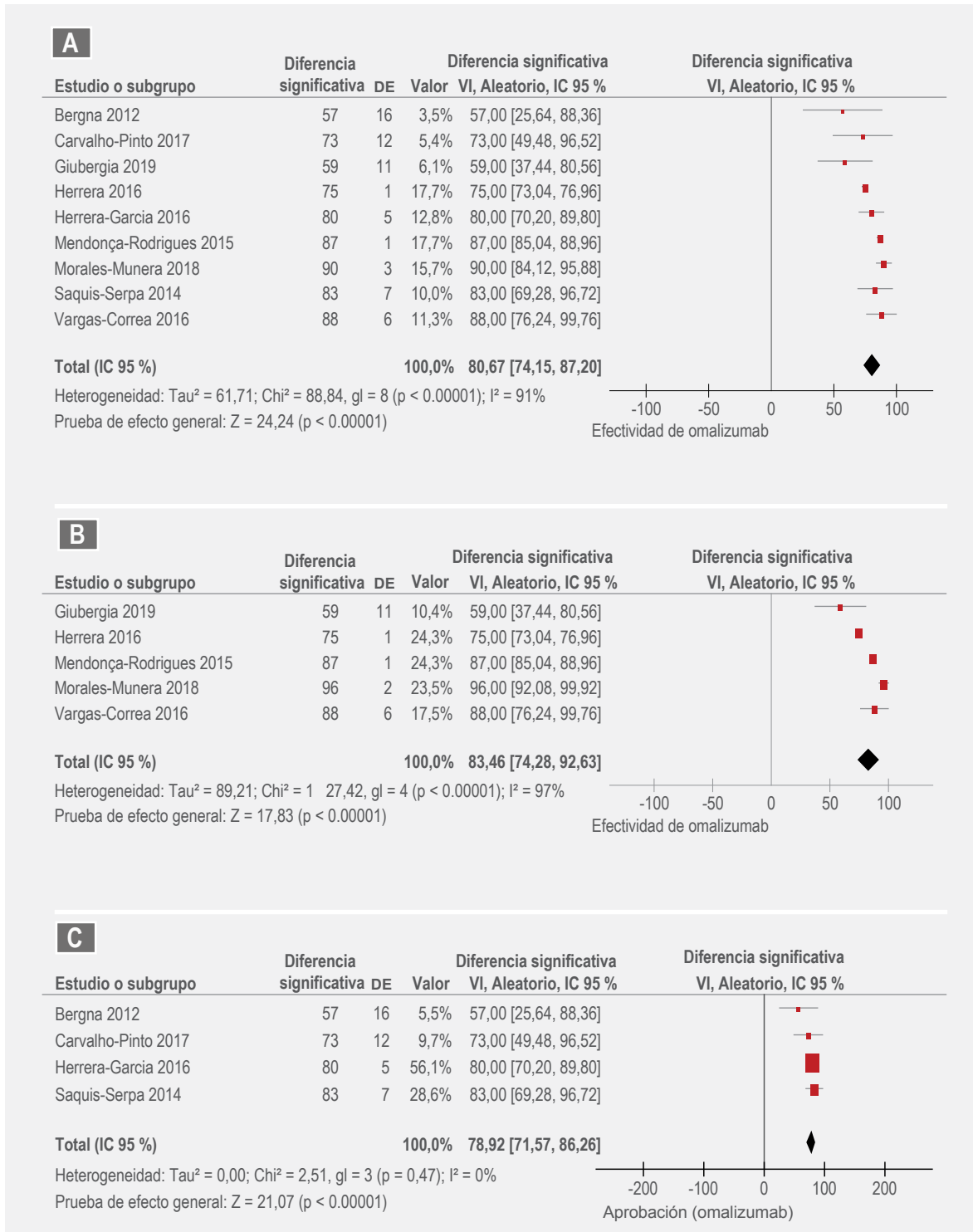


Figura 1. Efectividad agregada del omalizumab en el control del asma grave. A) General. B) Niños. C) Adultos.

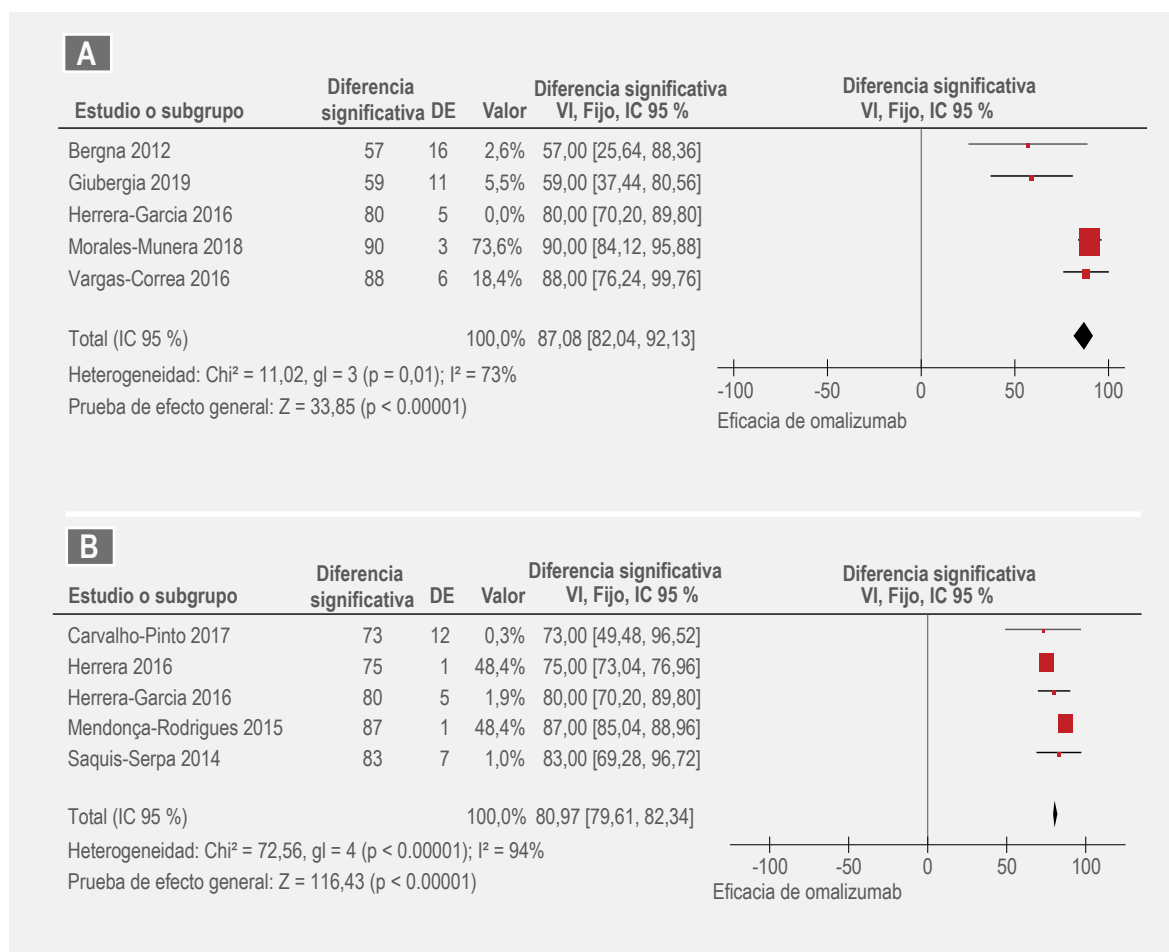


Figura 2. Efectividad agregada del omalizumab en el control del asma grave registrada en los estudios analizados. A) prospectivos. B) Retrospectivos.

Referencias

- Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J. Prevalence of asthma in Latin America. Critical look at ISAAC and other studies. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(2):188-197. DOI: 10.29262/ram.v64i2.256
- Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica.* 2005;17(3):191-197. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/8111/a07v17n3.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Qian L, Chen W, Ngor EW, et al. Utilization and costs of severe uncontrolled asthma in a managed-care setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):120-129. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.08.003
- Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J.* 2019;53:1901046. DOI: 10.1183/13993003.01046-2019

5. Sullivan PW, Li Q, Bilir SP, Dang J, Kavati A, Yang M, et al. Cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of moderate-to-severe uncontrolled allergic asthma in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(1):23-32. DOI: 10.1080/03007995.2019.1660539
6. Serpa FS, Piana MP, Braga Neto F, Campinhos FL, Silveira MG da, Chiabai J, et al. Effectiveness of anti-IgE therapy for asthma control. *Braz J Allergy Immunol.* 2014;2(4):147-153.
7. Rodrigues AM, Roncada C, Santos G, Heinzmann-Filho JP, de Souza RG, Vargas MHM, et al. Características clínicas de crianças e adolescentes Brasileiros com asma grave resistente a terapia. *J Bras Pneumol.* 2015;41(4):343-350. DOI: 10.1590/S1806-37132015000004462
8. De Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Giavina-Bianchi P, Cukier A, Stelmach R. Omalizumabe em pacientes com asma grave não controlada: critérios de elegibilidade bem definidos para promover o controle da asma. *J Bras Pneumol.* 2017;43(6):487-489. DOI: 10.1590/S1806-37562017000000012
9. Giubergia V, Ramírez-Farías MJ, Pérez V, Crespi N, Castañón C. Impacto clínico del tratamiento con omalizumab en niños con asma grave. Reporte de una experiencia local. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(2):e115-e120. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_ae_giubergia_25-2pdf_1550168734.pdf
10. Bergna M, Braunstahl GJ, Canvin J, Peachey G, Chen CW, Georgiou P, et al. Impacto del tratamiento con omalizumab sobre los costos indirectos y la utilización de recursos en pacientes con asma alérgica. Argentina: Asociación Argentina de Medicina Respiratoria; 2012.
11. Herrera AM, Hernández J, Perillán JA, Lezana V, Álvarez C, Marinovic MA, et al. Omalizumab treatment on severe asthma patients: pediatric experience in Chile and literature review. *Rev Chil Enferm Respir.* 2016;32(3):160-168. DOI: 10.4067/S0717-73482016000300004
12. Morales-Múnera O, Pedraza Á, Niño-Serna L. Omalizumab in children with uncontrolled asthma: a real-life study carried out in Colombia. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(3):142-152. DOI: 10.29262/ram.v65i3.510
13. Vargas-Correa JB, Bracamonte-Peraza R, Espinosa-Morales SM, Vázquez-Nava F. Clinical experience with omalizumab in patients with severe asthma. Real-world data. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(3):216-226. DOI: 10.29262/ram.v63i3.144
14. Herrera-García J. Omalizumab en el tratamiento del asma moderada a grave persistente en el contexto de asma alérgica y no alérgica. *Med Int Mex.* 2015;31(6):693-700. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2015/mim156g.pdf>
15. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub4
16. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2013;17(52):1-342. DOI: 10.3310/hta17520
17. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):156-164. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.043

Chronic kidney disease in adults with primary immunodeficiency diseases in treatment with intravenous immunoglobulin

Enfermedad renal crónica en adultos con inmunodeficiencias primarias en tratamiento con inmunoglobulina intravenosa

Patricia María O'Farrill-Romanillos,¹ Ramón Fabricio Luna-Mújica,¹ Carlos Eduardo Contreras-García,¹ Juan Carlos Anda¹

Abstract

Background: Intravenous immunoglobulin (IVIG) is the treatment of choice for humoral primary immunodeficiency diseases (PIDs). A third of the patients who receive intravenous immunoglobulin have adverse reactions, such as osmotic nephrosis.

Objective: To assess the presence of kidney disease in adults with humoral PIDs, in treatment with intravenous immunoglobulin.

Methods: A cross-sectional, descriptive, and observational study of patients who belong to the PID Clinic of the Specialties Hospital of the National Medical Center "Siglo XXI", Mexico City, who receive treatment with intravenous immunoglobulin. A questionnaire with demographic information, 24h urine creatinine clearance, serum creatinine, urea, and BUN (Blood Urea Nitrogen) was applied.

Results: 35 patients were surveyed; 65.7 % were women; the average age was 34 years; 51.4 % of the patients presented kidney damage. Those with > 5 years of treatment with intravenous immunoglobulin presented chronic kidney disease (CKD) with more frequency (55.6 %) according to the KDOQI scale.

Conclusions: Chronic kidney disease occurs in 51 % of adult patients with PID who have been treated with intravenous immunoglobulin for more than 5 years; which is why these patients require periodic evaluations of their kidney function, and the use of sugar-free immunoglobulin in order to reduce the risk.

Key words: Common variable immunodeficiencies; Humoral immune response; Intravenous immunoglobulin; Chronic renal failure

Este artículo debe citarse como: O'Farrill-Romanillos PM, Luna-Mújica RF, Contreras-García CE, Anda JC. Enfermedad renal crónica en adultos con inmunodeficiencias primarias en tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):25-33

ORCID

Patricia María O'Farrill-Romanillos, 0000-0002-7186-1372; Ramón Fabricio Luna-Mújica, 0000-0002-8996-0985; Carlos Eduardo Contreras-García, 0000-0002-3860-6791; Juan Carlos Anda, 0000-0003-0290-2078

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

Correspondencia: Patricia María O'Farrill-Romanillos. patyfritzenwalden@hotmail.com

Recibido: 2019-11-12
Aceptado: 2019-12-26
DOI: 10.29262/ram.v67i1.707



Resumen

Antecedentes: La inmunoglobulina intravenosa es el tratamiento de elección para inmunodeficiencias primarias (IDP) humorales. Un tercio de los pacientes que reciben inmunoglobulina intravenosa presenta reacciones adversas, como nefrosis osmótica.

Objetivo: Evaluar la presencia de enfermedad renal en adultos con IDP humorales y en tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

Métodos: Estudio transversal, descriptivo y observacional de pacientes pertenecientes a la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, que reciben tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Se les aplicó un cuestionario con datos demográficos, depuración de creatinina en orina de 24 horas, creatinina sérica, urea y análisis de nitrógeno ureico en sangre.

Resultados: Se encuestó a 35 pacientes, 65.7 % fue del sexo femenino; la edad promedio fue de 34 años; 51.4 % presentó daño renal, con mayor frecuencia enfermedad renal crónica (55.6 %) cuando tenían más de cinco años de tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, de acuerdo con la escala de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.

Conclusiones: La enfermedad renal crónica se presenta en 51 % de los pacientes adultos con IDP en tratamiento con inmunoglobulina intravenosa por más de cinco años, por lo que esta población requiere evaluación periódica de la función renal y utilización de inmunoglobulina sin azúcares para reducir el riesgo.

Palabras clave: Inmunodeficiencia común variable; Respuesta inmune humoral; Inmunoglobulina intravenosa; Falla renal crónica

Abreviaturas y siglas

IDCV, inmunodeficiencia común variable
IDP, inmunodeficiencias primarias

IgG, inmunoglobulina G
IgIV, inmunoglobulina intravenosa
XLA, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

Antecedentes

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son trastornos hereditarios heterogéneos ocasionados por defectos del desarrollo o función del sistema inmunológico.¹ El comité de expertos de IDP de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología, en junio de 2017 propuso una clasificación por grupos que facilita las investigaciones clínicas y los estudios comparativos; 50 % de las IDP corresponden al grupo III: deficiencia predominantemente de anticuerpos.^{2,3,4,5}

Las inmunodeficiencias humorales sintomáticas más frecuentes en pacientes adultos son la inmunodeficiencia común variable (IDCV), la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y la deficiencia de subclases de inmunoglobulina G (IgG).^{5,6,7,8}

El tratamiento de elección para las IDP humorales es la administración de 400 a 600 mg/kg/3-4

semanas de inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV), hasta 800 mg/kg en paciente que cursen con procesos infecciosos.^{8,9,10,11}

Los eventos adversos leves más frecuentes reportados con la administración de IgIV son cefalea, dolor abdominal o de espalda, náuseas, vómito, rinitis, asma, fiebre, escalofrío y mialgias, que suelen ceder con la administración de analgésico oral. Las reacciones adversas graves son poco comunes: eventos tromboembólicos, hemólisis, anemia hemolítica, así como lesión renal aguda y nefrosis osmótica asociadas al tipo de estabilizadores que contienen las IgIV,^{12,13} entre ellos sacarosa, glucosa, maltosa, D-sorbitol, manitol, glicerina y L-prolina (cuadro 1).^{13,14,15,16}

La falla renal asociada a IgIV ocurre predominantemente en pacientes con condiciones preexistentes o con riesgo mayor para reacciones adversas

a fármaco. Estos factores asociados son enfermedad renal crónica previa, diabetes mellitus tipo 2, edad > 65 años, depleción de volumen (deshidratación o hipervolemia), sepsis, paraproteinemia o uso concomitante de otros fármacos relacionados con toxicidad renal.^{17,18}

Gaspar *et al.* mostraron que la determinación de la tasa de filtración glomerular obtenida con la ecuación CKD-EPI tiene una correlación adecuada con la depuración de creatinina en orina de 24 horas, calculada por medio del coeficiente de correlación interclase, por lo que se recomienda su uso rutinario en pacientes con IDCV y sospecha de afección

renal secundaria. El método elegido en este estudio para evaluar la función renal fue la medición directa de la tasa de filtrado glomerular a través de la recolección de orina de 24 horas, considerada el estándar de oro.¹² La presencia de múltiples episodios de lesión renal aguda puede llevar a enfermedad renal crónica.^{19,20,21,22}

Existe escasa información sobre la frecuencia de la enfermedad renal crónica en pacientes adultos con IDP humorales que reciben tratamiento con IgIV.

El objetivo de esta investigación fue evaluar la presencia de enfermedad renal crónica en pacientes con IDP humorales en tratamiento con IgIV.

Cuadro 1. Inmunoglobulinas actualmente disponibles en el mercado y sus propiedades

Marca	Fabricante/ distribuidor	Estabilizador	Sodio	Osmolaridad	pH	Concentración IgA
Formulación intravenosa						
Kiovig 10 %	Shire	Glicina	No	240-300 mOsmol/kg	4.6-5.1	Máximo 0.14 mg/mL
Octagam 10 %	Octapharma	Maltosa	< 0.03 mmol/L	240 mOsmol/kg	4.5-5.0	< 0.4 mg/mL
Flebogamma 10 %	Grifols	D-Sorbitol	< 3.2 mmol/L	342 ± 7.2 mOsmol/kg	5.5 ± 0.1	< 0.003 mg/mL
Tegeline 10 %	LFB	Manitol	No	270-330 mOsmol/kg	4.0-7.4	Máximo 0.022 mg/mL
Higlobin 10 %	CSL Behring	Prolina	< 1 mmol/L	320 mOsmol/kg	4.8	0.025 mg/mL
Octagam 5 %	Octapharma	Maltosa	< 0.015 mmol/L	310-380 mOsmol/kg	5.1-6.0	< 0.2 mg/mL
Flebogamma 5 %	Grifols	D-Sorbitol	< 3.2 mmol/L	32 ± 4.5 mOsmol/kg	5.6 ± 0.1	< 0.003 mg/mL
Tegeline 5 %	LFB	Manitol	No	270-330 mOsmol/kg	4.0-7.4	Máximo 0.022 mg/mL
Kedrigamma	Kedrion	Glicina				
Vigam 5 %	Meizler	Sacarosa	< 160 mmol/L	> 240 mOsmol/kg	—	< 100 µg/mL
Intratec 5 %	Biotest	Glicina	—	—	—	1800 µg/mL
Sandoglobulin 6 %	CSL Behring	Sacarosa	—	690 mOsmol/kg	—	Máximo 40 mg/g de proteína
Formulación subcutánea						
Subglobin 16 %	Octapharma	Glicina	Presentación: 3.3 g en 20 mL			

Métodos

Estudio transversal, observacional y analítico realizado en la Clínica de Inmunodeficiencias Primarias del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. Se incluyeron todos los pacientes adultos con IDP humorales en tratamiento con IgIV. Fueron excluidos quienes no desearon participar en el estudio y quienes contaban con antecedente de enfermedad renal crónica antes del inicio de la administración de la IgIV.

Para el diagnóstico se utilizaron los criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias.

A todos los pacientes se les realizó cuestionario con datos demográficos, así como la determinación de la tasa de filtración glomerular por medio de depuración de creatinina en orina de 24 horas (norma ISO 9000), además de creatinina sérica, urea y análisis de nitrógeno ureico en sangre.

Los pacientes accedieron a participar mediante carta de consentimiento informado. El estudio fue considerado de riesgo mínimo de acuerdo con el artículo 64 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación; se apegó, además, a la Sexagésima Cuarta Declaración de Helsinki y al Informe Belmont, siguiendo los principios de beneficencia, justicia y respeto. La investigación fue sometida y aprobada por el Comité de Ética local, con el número F-2019-3601-023.

Los resultados se analizaron con estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con el tipo de variable; además, se realizó un análisis bivariado y el tipo de prueba fue acorde con el tipo de variable. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 22.0.

Resultados

Se incluyeron 35 pacientes, 65.7 % fue del sexo femenino y la edad promedio, de 34 años; el diagnóstico de la IDP se realizó en promedio a los 28.14 ± 18.28 años.

Respecto a las características somatométricas, la talla promedio fue de 1.59 ± 0.1 m; la media del peso, de 62.3 ± 18.37 kg; y la media del índice de masa corporal de 24.09 ± 5.56 . De acuerdo con el tipo de IDP humoral, 26 tuvo diagnóstico de IDC, cinco de AXL y cuatro por deficiencia de subclases de IgG.

El tiempo de administración de la inmunoglobulina en promedio fue de ocho años para IDC, cinco años para AXL y tres años para deficiencia de subclases de IgG (cuadro 2).

El promedio de la depuración de creatinina fue de 93.61 ± 32.34 mL/minuto y 51.4 % de los pacientes presentó algún grado de enfermedad renal crónica: 25.7 % en estadio 1, 17.1 % en estadio 2 y 8.6 % en estadio 3, de acuerdo con la clasificación de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (cuadro 3).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de enfermedad renal crónica y el tipo de IDP de los pacientes.

Según el tiempo de administración de la IgIV, los pacientes se clasificaron en dos grupos: con administración menor que cinco años y con administración mayor de cinco años. En el grupo que recibió IgIV por más de cinco años se observaron más casos de enfermedad renal crónica: 55.6 % *versus* 44.4 % en el grupo con menos de cinco años en tratamiento con IgIV. Es importante subrayar que la edad de diagnóstico de la IDP fue más temprana en el grupo con más de cinco años: 17.5 años *versus* 31 años (cuadro 4).

Las infecciones de vías urinarias fueron más frecuentes en los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3 ($p = 0.076$).

Se encontró que la inmunodeficiencia por deficiencia de subclases de IgG presentó el valor más bajo de depuración de creatinina (71.15 ± 18.12); además, se relacionó con diagnóstico más tardío (40.75 años) y, por lo tanto, con el inicio de la inmunoglobulina en edades más tardías (cuadro 2).

Discusión

Las IDP son un grupo de enfermedades heterogéneas cuya incidencia se ha incrementado en los últimos 10 años, como consecuencia del incremento del diagnóstico, con lo cual ha sido posible estudiar su tratamiento y complicaciones. La enfermedad renal crónica en pacientes con IDP humorales puede ser una complicación asociada al tratamiento con IgIV, hecho estudiado ampliamente, sin embargo, es conocido que una de las complicaciones establecidas es la lesión renal aguda, la cual si se repite constantemente podrían ocasionar enfermedad renal crónica.

En este estudio encontramos que la enfermedad renal crónica como complicación en pacientes con

Cuadro 2. Análisis bivariado por tipo de inmunodeficiencia primaria humoral							
Variable	IDCV (n = 26)		AXL (n = 5)		Deficiencia de subclases IgG (n = 4)		p
	Media ± DE*		Media ± DE*		Media ± DE*		
Edad actual (años)	38.27 ± 17.79		28.8 ± 8.10		43.5 ± 20.48		0.412
Peso (kg)	60.78 ± 19.8		67.34 ± 12.27		66.25 ± 16.54		0.704
Talla (m)	1.58 ± 0.20		1.67 ± 0.05		1.59 ± 0.03		0.221
IMC (kg/m ²)	23.78 ± 5.83		24.04 ± 4.07		26.19 ± 6.20		0.734
Edad al diagnóstico (años)	27.53 ± 18.47		21.2 ± 12.65		40.75 ± 20.93		0.273
Creatinina sérica (mg/dL)	0.72 ± 0.16		0.88 ± 0.16		0.73 ± 0.05		0.145
Urea sérica (mg/dL)	23.8 ± 6.24		28.8 ± 7.32		32 ± 18.56		0.134
BUN (mg/dL)	11.31 ± 2.92		13.32 ± 3.82		14.97 ± 8.73		0.182
Depuración de Cr (mL/minuto)	95.17 ± 32.45		103.48 ± 37.65		71.15 ± 18.12		0.301
Creatinina en orina (mg/dL)	46.6 21.7-145.9		69.01 31.3-152.9		36.55 16.9-46.5		0.156
	Mediana (rango)**		Mediana (rango)**		Mediana (rango)**		
Infecciones de vías urinarias/año	0 (0-5)		0		0		0.137
Tiempo de uso de Ig (años)	8 (0-35)		5 (1-17)		3 (1-5)		0.066
Proteínas en orina de 24 horas (g/24 horas)	0.10 (0.10-0.40)		0.10 (0.10-0.20)		0.10 (0.10-0.40)		0.607
	n***	%	n***	%	n***	%	
Sexo							
Masculino	7	26.9	5	100	0	0	0.053
Femenino	19	73.1	0	0	4	100	
Comorbilidades autoinmunes							
Sí	9	34.6	0	0	1	25	0.352
No	17	65.38	5	100	3	75	
Comorbilidades metabólicas							
Sí	2	7.6	0	0	2	50	0.053
No	24	92.4	5	100	2	50	

*Anova. **Kruskal-Wallis. *** χ^2 asociación lineal por lineal. IMC = índice de masa corporal, Cr = creatinina. BUN = *Blood urea nitrogen*.

IDP humoral fue de 51.4 %. En el estudio realizado por Gaspar *et al.* se observó que, en una población de 19 pacientes, 35.7 % presentó enfermedad renal crónica leve. En la investigación que presentamos, el porcentaje de enfermedad renal crónica en este tipo de pacientes fue mayor: 25.7, 17.1 y 8.6 % en estadio 1, 2 y 3, respectivamente, lo que en los 35 pacientes representó más de 50 %.

El tiempo de administración de la IgIV y sus complicaciones renales crónicas han sido un parámetro poco estudiado. Con la división categórica de menos y más de cinco años de recibir tratamiento con inmunoglobulina no se encontró diferencia estadísticamente significativa, solo se determinó que existe una tendencia en los pacientes con más de cinco años a presentar algún grado de enfermedad renal crónica.

Lo anterior puede atribuirse a que hace más de cinco años en los estabilizadores de las inmunoglobulinas se empleaban azúcares como el D-sorbitol y la sacarosa, los cuales están relacionados con nefrosis osmótica, que puede ocasionar lesión renal aguda, cuya repetición a mediano o largo plazo puede llevar a enfermedad renal crónica. El grupo con enfermedad renal crónica en estadio 2 fue el que más se relacionó con enfermedades autoinmunes, lo cual podría deberse al uso de fármacos concomitantes (inmunosupresores) que ocasionan mayor falla renal.

No se encontraron diferencias significativas al realizar un análisis comparativo entre las tres IDP estudiadas (IDCV, AXL y déficit selectivo de subtipos de IgG), lo que indica que pertenecen a un grupo homogéneo y el tipo de enfermedad no interfiere en el grado o la presencia de enfermedad renal crónica.

Cuadro 3. Análisis bivariado por grado de enfermedad renal crónica

Variable	Estadio de enfermedad renal crónica				p
	Normal	1	2	3	
	Media ± DE*	Media ± DE*	Media ± DE*	Media ± DE*	
Edad al diagnóstico	21.88(± 12.19)	30.66(± 15.03)	32.98(± 23.61)	46.33(± 35.64)	0.132
Tiempo de uso de la Ig	10.17(± 9.13)	7.33(± 3.7)	8.83(7.49)	4.66(± 2.51)	0.613
Creatinina urinaria (mg/dL)	80.4(± 40.15)	37.6(± 11.62)	53.1(± 33.03)	38.5(± 26.41)	0.018
	Mediana (rango)**	Mediana (rango)**	Mediana (rango)**	Mediana (rango)**	
Edad actual (años)	27 (16-72)	42 (17-60)	37.5 (22-67)	42 (21-88)	0.694
Infecciones vías urinarias	0 (0-5)	0 (0-2)	0 (0)	1 (0-5)	0.076
	n***	n***	n***	n***	
Comorbilidades autoinmunes					
Sí	3	3	4	0	0.366
No	14	6	2	3	
Comorbilidades metabólicas					
Sí	1	2	1	0	0.762
No	16	7	5	3	

*Anova. **Kruskal-Wallis. *** χ^2 asociación lineal por lineal. Ig = inmunoglobulina.

Cuadro 4. Análisis bivariado por tiempo de uso de inmunoglobulina			
Variable	Tiempo < 5 años (n = 13)	Tiempo > 5 años (n = 22)	p
Cr en orina (mg/dL)*	48.98 ± 23.16	68.39 ± 42.22	0.089
Depuración de Cr (mL/minuto)*	86.16 (± 30.13)	98.01 (± 33.46)	0.302
	Mediana (rango)**	Mediana (rango)**	
Edad al diagnóstico (años)	31 (14-86)	17.5 (9 meses-55 años)	0.091
Infección de vías urinarias en un año	0 (0-1)	0 (0-5)	0.353
Proteínas (g/24 horas)	0.10 (0.10-0.40)	0.15 (0.10-0.40)	0.113

*Media ± DE, Anova. **Kruskal-Wallis. Cr = creatinina.

Los pacientes con deficiencia de subclases de IgG presentaron un diagnóstico tardío y, por lo tanto, el inicio de la inmunoglobulina fue a edad más tardía, de ahí que la depuración de creatinina en orina de 24 horas fuera más baja que el promedio (71.15 *versus* 93.61 mL/minuto), debido a que la función renal disminuye con la edad.

Se puede inferir que el tiempo de administración de la inmunoglobulina está relacionado con la presencia de enfermedad renal crónica: a mayor tiempo de administración, más alta la probabilidad de haber recibido preparaciones con estabilizadores que emplean azúcares, lo que ocasiona falla renal.

Las recomendaciones para disminuir el riesgo de daño renal en pacientes con IDP es evitar el uso de las IgIV que contengan sacarosa o D-sorbitol como estabilizadores y preferir aquellas con aminoácidos como glicina o L-prolina. Asimismo, es importante valorar el uso de preparaciones con menor volumen, con concentraciones a 10 %, en los pacientes con daño renal establecido o con complicaciones cardiovasculares.

Como limitante del estudio debe señalarse que el tamaño de la muestra no permitió obtener valores estadísticamente significativos, además de que no existen estudios en México con los cuales pueda realizarse una comparación.

Conclusión

En este estudio se determinó que los pacientes adultos con inmunodeficiencias humorales en tratamiento con IgIV tienen una presencia elevada de enfermedad renal crónica (51.8 %), relacionada con el uso de estabilizadores formulados con azúcares, principalmente D-sorbitol y sacarosa. Por ello, es importante mantener un seguimiento estrecho de los pacientes, especialmente de quienes han recibido IgIV por más de cinco años.

Es importante tomar medidas que impacten en la evolución de la enfermedad renal crónica y evitar su progresión. Por lo tanto, es recomendable el uso de IgIV con estabilizadores a base de aminoácidos como L-prolina y glicina, que tienen mayor concentración (10 %) y menor volumen.

Se requieren estudios con un número mayor de pacientes para obtener resultados estadísticamente significativos que respalden las recomendaciones para el uso de IgIV en pacientes con IDP.

Agradecimientos

A todos los pacientes que decidieron participar en esta investigación, así como a todo el personal de laboratorio del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Referencias

- Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales F, Espinosa-Padilla SE, Hernández-Martínez AR, Blancas-Galicia L. Conceptos básicos de las inmunodeficiencias primarias. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(2):180-189. DOI: 10.29262/ram.v63i2.146

2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby-Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018;(38):129-143. DOI: 10.1007/s10875-017-0465-8
3. Fischer A, Rausell A. What do primary immunodeficiencies tell us about the essentiality/redundancy of immune responses? *Semin Immunol.* 2018;(36):13-16. DOI: 10.1016/j.smim.2017.12.001
4. Srinivasa BT, Alizadehfar R, Desrosiers M, Shuster J, Pai NP, Tsoukasa CM. Adult primary immune deficiency: What are we missing? *Am J Med.* 2012;125(8):779-786. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.02.015
5. European Society for Primary Immunodeficiencies. ESID Registry-Working definitions for clinical diagnosis of PID. Italia: ESID; 2019. Disponible en: https://esid.org/content/download/16628/452872/file/ESIDRegistry_ClinicalCriteria.pdf
6. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, Espinosa-Rosales FJ, et al. International Consensus Document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):38-59. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.07.025
7. Aucouturier P, Mariault M, Lacombe C, Preud'homme JL, Frequency of selective IgG subclass deficiency: A reappraisal. *Clin Immunol Immunopathol.* 1992;63(3):289-291. DOI: 10.1016/0090-1229(92)90236-h
8. Herrod HG, Clinical significance of IgG subclasses. *Curr Opin Pediatr.* 1993;5(6):696-699. DOI: 10.1097/00008480-199312000-00010
9. Espinosa-Rosales FJ, Bergés-García A, Coronado-Zarco IA, Dávila-Gutiérrez G, Faugier-Fuentes E, García-Campos JA, et al. Consenso mexicano para la prescripción de inmunoglobulina G como tratamiento de reemplazo e inmunomodulación. *Acta Pediatr Mex.* 2018;39(2):134-171. DOI: 10.18233/apm39no2pp134-1711574
10. Ballou M. Practical aspects of immunoglobulin replacement. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(4):299-303. DOI: 10.1016/j.anai.2017.07.020
11. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(Suppl 4):S525-S553. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.01.015
12. Goudouris ES, Rego Silva AM, Ouricuri AL, Grumece AS, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(1):1-16. DOI: 10.1590/S1679-45082017AE3844
13. Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. *Am J Nephrol.* 2013;38(4):275-284. DOI: 10.1159/000354893
14. Kaveri SV, Lecerf M, Saha C, Kazatchkine MD, Lacroix-Desmazes S, Bayry J. Intravenous immunoglobulin and immune response. *Clin Exp Immunol.* 2014;178(Suppl 1):94-96. DOI: 10.1111/cei.12526
15. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol.* 2018;9:1299. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01299
16. Caress JB, Kennedy BL, Eickman KD. Safety of intravenous immunoglobulin treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(6): 971-979. DOI: 10.1517/14740338.2010.484419
17. Marie I, Cherin O, Michaellet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, et al. Management of adverse effects related to human immunoglobulin therapy: recommendations for clinical practice. *Rev Med Interne.* 2017;38(5):312-319. DOI: 10.1016/j.revmed.2016.10.390
18. Levine AA, Levine TD, Clarke K, Saperstein D. Renal and hematologic side effects of long-term intravenous immunoglobulin therapy in patients with neurologic disorders. *Muscle Nerve.* 2017;56(6):1173-1176. DOI: 10.1002/mus.25693
19. Lin RY, Rodríguez-Baez G, Bhargava GA, Lin H. Intravenous gammaglobulin-associated renal impairment reported to FDA: 2004-2009. *Clin Nephrol.* 2011;76(5):365-372. DOI: 10.5414/cn106824
20. Rodríguez-Mireles KA, Galguera-Sauceda A, Gaspar-López A, López-Rocha EG, Campos-Romero FH, del Rivero-Hernández LG, et al. Efectos adversos de la aplicación ambulatoria de inmunoglobulina intravenosa en adultos con inmunodeficiencia común variable, *Rev Alerg Mex.* 2014;61(3):131-140. DOI: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v61i3.37>

21. Gaspar-López A, Miranda-Novales MG, López-Rocha EG, Rodríguez-Mireles KA, Segura-Méndez NH. Estimación de la tasa de filtración glomerular en adultos con inmunodeficiencia común variable tratados con inmunoglobulina intravenosa. ¿Qué fórmula utilizar? *Rev Alerg Mex.* 2014;61(2):45-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v61i2.25>
22. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, de Francisco ALM, Griffith KE, et al. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150. DOI: 10.1038/kisup.2012.73

Physiopathology of food allergies

Fisiopatología de la alergia alimentaria

Diana Reyes-Pavón,¹ Mariela Jiménez,¹ Eva Salinas¹

Abstract

Food allergy is adverse reaction to certain foods and it arise from a specific immune response, including reactions mediated by immunoglobulin (Ig) E, by cells, or by both. Although individuals of all ages can develop it, the pediatric population is the most affected by it; with a prevalence of 6 to 8 %. In homeostatic conditions, the organism has tolerance and regulation pathways that hinder food components from causing damage or adverse immune reactions. However, under specific conditions such as genetic predisposition, environmental factors, dietary patterns, or premature exposure to certain foods, tolerance is not developed and aberrant and excessive immune responses to food antigens happen. Understanding the complex physiopathological mechanisms that are present during the establishment and evolution of food allergies allows the identification of potential therapeutic targets and the development of more effective therapies aimed to modify the natural course of the allergy and to improve the patients' quality of life. The objective of this review is to give an updated vision of the existing knowledge about predisposition, sensitization pathways, manifestations, and therapies in IgE-mediated food allergies, delving into the molecular and cellular mechanisms of its physiopathology.

Key words: Food allergy; Food allergens; Immune mechanisms

Este artículo debe citarse como: Reyes-Pavón D, Jiménez M, Salinas E. Fisiopatología de la alergia alimentaria. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):34-53

ORCID

Diana Reyes-Pavón, 0000-0001-8051-9432; Mariela Jiménez, 0000-0002-1141-4271;
Eva Salinas, 0000-0002-3570-7255

¹Universidad Autónoma de Aguascalientes, Centro de Ciencias Básicas, Departamento de Microbiología, Aguascalientes, Aguascalientes, México

Correspondencia: Eva Salinas.
emsalin@correo.uaa.mx

Recibido: 2020-02-18
Aceptado: 2020-02-29
DOI: 10.29262/ram.v67i1.731



Resumen

La alergia alimentaria es una reacción adversa hacia determinados alimentos, que surge de una respuesta inmune específica, incluyendo reacciones mediadas por inmunoglobulinas (Ig) E, por células o por ambos. Aunque puede desarrollarse en individuos de todas las edades, la población infantil es la más afectada, con una prevalencia de 6 a 8 %. En condiciones de homeostasis, en el organismo existen vías de regulación y de tolerancia que impiden que los componentes de los alimentos originen daño o despierten reacciones inmunológicas adversas. Sin embargo, en condiciones específicas como carga genética predisponente, factores ambientales, patrones dietarios o exposición prematura a ciertos alimentos, no se desarrolla tolerancia y acontecen respuestas inmunológicas excesivas y aberrantes a antígenos alimentarios. La comprensión de los complejos mecanismos fisiopatológicos presentes durante el establecimiento y evolución de la alergia alimentaria permite identificar blancos terapéuticos potenciales y desarrollar terapias más efectivas dirigidas a modificar el curso natural de la alergia y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La presente revisión pretende dar una visión actualizada del conocimiento existente sobre la predisposición, vías de sensibilización, manifestaciones y tratamientos de las alergias alimentarias mediadas por IgE, profundizando en los mecanismos moleculares y celulares de su fisiopatología.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Alérgenos alimentarios; Mecanismos inmunológicos

Abreviaturas y siglas

Fc ϵ , fracción cristalizable ϵ

Fc ϵ RI, receptor de alta afinidad de la fracción cristalizable ϵ

Fc ϵ RII, receptores de la fracción cristalizable ϵ de baja afinidad

FDA, Food and Drug Administration

Ig, inmunoglobulina

ITAM, *immunoreceptor tyrosine activation motif*

iTreg, Treg inducidas por antígeno

OVA, alérgenos ovoalbúmina

PAF, factor activador de plaquetas

PAR, receptores activados por proteasas

TGF, factor transformante del crecimiento

TNF, factor de necrosis tumoral

Treg, linfocitos T reguladores

TSLP, linfopoyetina estromal tímica

Antecedentes

De acuerdo con el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas y la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, la alergia alimentaria se define como una “reacción adversa hacia determinados alimentos, que surge de una respuesta inmune específica, ya sea mediada por inmunoglobulina (Ig) E, por células o por ambos”.^{1,2,3} Sin embargo, en este trabajo solo nos enfocaremos a las mediadas por IgE, que se agrupan dentro de las reacciones de hipersensibilidad tipo I de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs.

La prevalencia de esta patología ha tenido un crecimiento acelerado durante las últimas décadas, sobre todo en las regiones más industrializadas. La Organización Mundial de Alergia ha declarado que

2.5 % de la población en general padece algún tipo de alergia alimentaria, aunque los valores pueden variar de 1 a 10 % dependiendo de la forma como se diagnostica, la metodología de estudio, la variación geográfica y la edad, entre otros factores.⁴ Sin embargo, la población infantil es la que resulta más afectada, con una prevalencia de 6 a 8 %. Aun cuando esta patología no resulta mortal en la mayoría de los casos, genera una morbilidad considerable³ y disminuye la calidad de vida de quien la padece, además de ocasionar costos importantes al sistema de salud y a las familias de los pacientes.^{5,6,7}

Alérgenos alimentarios

Los alérgenos alimentarios son proteínas o glucoproteínas de 5 a 100 kDa de peso molecular con capaci-

dad de unirse específicamente a la IgE,⁸ que llegan intactas o prácticamente sin digerir a la células presentadoras de antígenos y que en una persona atópica ven favorecida su capacidad inmunogénica.⁹ Numerosos estudios sobre las alergias alimentarias se enfocan en un grupo particular de alérgenos denominados “los grandes ocho”, alérgenos que en Norteamérica causan alrededor de 90 % de las alergias a alimentos e incluye los productos más alergénicos: leche, huevo, pescado, marisco, nueces, cacahuete, trigo y soya.¹⁰

Aunque el término anterior se ha mantenido vigente, las modificaciones a nivel mundial en la regulación de estos alérgenos, así como en las estadísticas de su alergenicidad han dado paso al uso de otros términos en el contexto de las alergias alimentarias (cuadro 1). De tal forma, se denomina trofoalérgeno a todo aquel alérgeno capaz de entrar por el sistema digestivo al organismo, lo cual podría incluir algunos aditivos y fármacos,^{11,12,13} aunque comúnmente se limita a alérgenos alimentarios. Además de “los grandes ocho”, más de 160 alimentos han sido documentados como alérgenos menos frecuentes,¹⁴ si bien se sabe que cualquier alimento puede ser poten-

cialmente alergénico y provocar hipersensibilidad mediada por mecanismos inmunológicos.^{1,15,16}

En el intento de discernir qué proteínas tienen más probabilidad de ser alergénicas, se realizó un análisis *in silico* en el que se buscó la relación entre la homología estructural de proteínas causantes de alergia con proteínas humanas y su capacidad para generar alergias. Se encontró que todas las proteínas con homología humana menor o igual a 54 % en su secuencia eran alergénicas; mientras que aquellas con homología mayor a 63 % raramente lo eran.¹⁷ Estos datos resultan útiles para la identificación y el estudio continuo de los alérgenos más importantes en la actualidad.

Existen alérgenos “sensibles a la digestión”, que, a diferencia de los mencionados, no resisten la digestión enzimática o proteólisis ácida, por lo que rápidamente son disueltos y degradados en la boca. Dichos alérgenos generan ligeras reacciones de inicio súbito: picor, edema en los labios, la lengua, el paladar o la faringe; manifestaciones localizadas exclusivamente en la cavidad oral, mediadas por IgE y conocidas como síndrome de alergia oral.^{18,19} Esta

Cuadro 1. Antígenos capaces de desencadenar alergia alimentaria

Denominación	Características particulares en alergia alimentaria	Principales alérgenos
“Los grandes ocho”	Antígenos altamente alergénicos para 90 % de la población estadounidense	Leche, huevo, pescado, marisco, nueces, cacahuete, trigo y soya ¹⁰
Trofoalérgeno	Cualquier antígeno de ingreso por vía gastrointestinal	Leche, huevo, pescado, marisco, nueces, cacahuete, trigo, soya, manzana, aguacate, plátano, cocoa, papa, fresa, entre otros ^{10,14}
Alérgenos sensibles a la digestión	Antígenos que suelen degradarse en cavidad oral, no resisten la digestión ni la proteólisis. Originan el síndrome de alergia oral	Papa (Solt t 1), apio (Api g 1), piña (Ana 1), cacahuete (Ara h 5), cereza (Pru av 4), entre otros ¹⁸
Aeroalérgenos	Antígenos de ingreso por vía aérea (inhalación). Tras sensibilizar al individuo pueden ocasionar reacciones cruzadas con diversos alérgenos alimentarios	Polen de abedul, de ambrosía, de artemisa, de ciprés, de cedro, de maíz, de girasol y látex, entre otros ²⁰
Panalérgenos	Familia de proteínas relacionadas, ampliamente distribuidas en la naturaleza y que comparten estructura tridimensional o regiones con secuencias altamente conservadas. Responsables de muchas reacciones cruzadas entre pólenes y alérgenos alimentarios	Profilinas como las del polen de abedul (Bet v 1 y Bet v 2), proteínas de transferencia de lípidos no específicas como las de la ambrosía (Amb 6), kiwi (Act 10) y látex (Hev b 12), entre otros ²³

condición, también puede ser provocada por reacción cruzada. El término “reacción cruzada” implica que los anticuerpos generados contra un alérgeno específico puedan unirse a otros estructuralmente relacionados, aún si el individuo no fue sensibilizado a ese segundo alérgeno, lo que aumenta considerablemente el número de alimentos contra los que se puede desencadenar una reacción alérgica.

Los aeroalérgenos, como el polen de numerosos árboles o el látex, se han reportado como causantes de reacciones cruzadas con diversos alérgenos alimentarios.^{20,21} Solo por mencionar un ejemplo, personas con alergia al polen de abedul presentan reacción cruzada con frutas de la familia de las rosáceas como la manzana, la pera, el durazno o la almendra, entre otras.¹⁸ Incluso, las especias utilizadas para mejorar el sabor de los alimentos son capaces de provocar este tipo de reacciones. Moléculas homólogas a Bet v 1, principal alérgeno del polen del abedul, se han detectado en la familia botánica de las apiáceas, que incluye el apio, la zanahoria y muchas otras especias populares como el comino, el anís y el hinojo.²²

En general, los alérgenos que comparten regiones de secuencias altamente conservadas con homología superiores a 70 % o estructuras tridimensionales, lo que facilita su unión a IgE previamente producidas, reciben el nombre de “panalérgenos”.²³

Factores de riesgo

La predisposición a presentar alergia alimentaria se ha relacionado, como en otros tipos de alergias, a factores genéticos. En un estudio de asociación de genoma completo en niños de ascendencia europea con alergias alimentarias bien definidas y en sus padres, se encontraron *loci* específicos para la alergia al cacahuate en la región de los genes de HLA-DR y HLA-DQ.²⁴

Otro estudio de asociación de epigenoma completo en el que se midió metilación de ADN en 485 512 *loci* en 106 niños con alergia a leche de vaca y 76 niños sanos mostró una metilación alterada del ADN en genes relacionados con las respuestas de los linfocitos T cooperadores (Th)1/Th2, como *IL1RL1*, *IL5RA*, *ATAT4*, *IL4* y *CCL18*; así como en otros genes regulados por interleucina (IL)-4 (*NDFIP2*) e IL-13 (*EVL*).²⁵ No obstante, el aumento dramático en la incidencia de esta enfermedad ha permitido asociar este incremento con diversos factores ambientales: el tipo de dieta, el procesamiento de los alimentos, el consumo de conservadores o de aditivos y el uso

de antibióticos u otros medicamentos.^{26,27,28} Sin embargo, ha sido hasta las últimas décadas cuando se ha comprendido algunos de los mecanismos que favorecen la predisposición de padecer alergia alimentaria. En la actualidad se sabe que entre estos mecanismos se incluyen elementos moleculares y celulares,²⁹ mismos que llevan al rompimiento de los factores homeostáticos de la tolerancia antigénica a proteínas alimentarias, lo que resulta tanto en alergia alimentaria mediada como no mediada por IgE y que se explicarán en detalle en el siguiente apartado.³⁰

Conforme transcurre el tiempo, los pacientes pediátricos con historial de atopia son susceptibles de desarrollar diversas patologías alérgicas, denominadas en conjunto “marcha atópica”. La marcha atópica consiste en una progresión de afecciones alérgicas que tienen factores predisponentes genéticos y ambientales comunes y que comparten las características inmunológicas de generar IgE específica, la activación de granulocitos y la aparición de determinados signos, como la producción excesiva de moco y edema.

Es importante destacar que la presencia de una condición alérgica aumenta el riesgo de desarrollar otras, característica adicional de la marcha atópica.³¹ Los primeros síntomas que aparecen son gastrointestinales o eczematosos, pudiendo continuar en edades posteriores con alergias respiratorias como la rinitis atópica o el asma.¹ A partir de un estudio de cohorte en retrospectiva del Hospital Infantil de Filadelfia se encontró que la alergia alimentaria, particularmente al cacahuate, la leche y el huevo, aumenta el riesgo de desarrollar alergia respiratoria, y que este riesgo se incrementa aún más cuando se trata de alergias a varios alimentos.³² Cabe mencionar, que la alergia alimentaria también puede dar inicio en la etapa adulta dependiendo de factores dietarios y genéticos específicos de cada persona.³³

Uno de los factores de riesgo más importante para la presentación de esta patología es el consumo de alimentos alergénicos por la madre durante el embarazo.³⁴ Asociado a esto, mediante pruebas *in situ* se ha descrito que al perfundir placentas obtenidas tras el parto o cesárea con ovoalbúmina (OVA), β-lactoglobulina o el aeroalérgeno Bet v 1, se detectan niveles bajos de estos alérgenos en el efuente fetal placentario.³⁵ Además, se ha demostrado la presencia de alérgenos ingeridos por la madre en la leche materna.³⁶

Las anteriores observaciones sugieren vías de primer contacto del infante con el alérgeno, que bajo condiciones adecuadas podrían generar la sensibilización y originar síntomas alérgicos tras el contacto vía oral con ese alimento. Sin embargo, los resultados relacionados con la lactancia son controversiales, pues algunos grupos de investigación sugieren que la ingesta de los alérgenos presentes en la leche materna induce tolerancia a los mismos. En este sentido, Metcalfe *et al.* han asociado la ingesta materna de huevo durante la lactancia con el incremento de OVA en la leche materna y el aumento de los niveles séricos de IgG4 alérgeno-específica en el lactante. Curiosamente, estos resultados no correlacionaron con los niveles de IgE, aunque se observó que algunos lactantes de madres con una baja ingesta de huevo presentaron IgE específica a OVA.³⁷ Los resultados anteriores podrían sugerir que el contacto con cantidades elevadas de alérgenos durante la lactancia podría ser un factor inductor de tolerancia; sin embargo, la presencia de niveles bajos de alérgenos en la leche materna podría ser un factor inductor de inmunización alérgica.

Asimismo, desde hace varias décadas se sabe que otros factores ambientales, como la exposición microbiana, modifican el riesgo de sensibilización alérgica, tal como lo explica la hipótesis de la higiene o la hipótesis de la microbiota.^{38,39} Diversos estudios en modelos murinos libres de gérmenes revelan que la ausencia de microbiota aumenta la predisposición a desarrollar alergia alimentaria. Particularmente en un modelo de tolerancia oral a OVA en ratones libres de gérmenes se observó que quedó abolida la producción de IgG2a e interferón- γ , mientras que se incrementaron los niveles de IL-4; además cuando se reconstituye la microbiota con *Bifidobacterium infantis* se restablece la tolerancia oral alérgeno-específica.⁴⁰

A pesar de las numerosas evidencias que señalan que en el infante disminuye su probabilidad de desarrollar alergia alimentaria tras el contacto con diversos microorganismos, es necesario realizar más investigaciones que lo sustenten. Diferentes estudios epidemiológicos muestran resultados controversiales en infantes nacidos por canal de parto o cesárea, en niños que reciben cuidados comunitarios o los que estuvieron expuestos a procesos infecciosos como sarampión, hepatitis, rubeola o tosferina.^{41,42}

Por último, se ha reportado que la prescripción de antibióticos durante los primeros años de vida aumenta la posibilidad de diagnóstico de alergia alimentaria.^{43,44} Lo anterior, en conjunto con la edad del paciente, pone en relieve la importancia de la microbiota propia del organismo en el mantenimiento de las respuestas normales a antígenos cotidianos como los de la dieta.

Sistema inmune de la mucosa intestinal y tolerancia antigénica

El intestino es uno de los órganos que presenta mayor contacto con agentes externos, incluidos los alimentos y un gran número de microorganismos benéficos para nuestra salud, razón por la cual, en este órgano predomina un perfil tolerogénico del sistema inmune, sin dejar de desempeñar un papel protector. El intestino se encuentra recubierto por un epitelio en monocapa compuesto por diferentes poblaciones celulares, cada una de ellas desempeña un papel importante en el establecimiento de la homeostasis e integridad de la barrera intestinal: los enterocitos encargados de la absorción de nutrientes, las células madre que permiten la regeneración del tejido, las células de Paneth secretoras de péptidos antimicrobianos, las células caliciformes productoras de moco, las células M (importantes en la transición de los antígenos), las células en cepillo o caveoladas (descritas como elementos conectores funcionales entre el compartimento hematopoyético y el epitelial durante la respuesta inmune frente a los parásitos) y las células enteroendocrinas encargadas de la secreción de hormonas.^{45,46,47}

Un papel importante en esta gran barrera física que forma el epitelio intestinal lo desempeñan diversas proteínas que forman parte de las uniones estrechas, como las claudinas y las ocludinas; de las uniones adherentes, como las caderinas y las cateninas; y de los desmosomas, como la desmogleína.^{46,47} Todas ellas impiden el paso paracelular de la mayoría de los agentes externos a través de la barrera epitelial.⁴⁸

El mecanismo de transporte de los agentes externos se realiza transcelularmente por transcitosis a través de las células M; por endocitosis mediada por los enterocitos, a través de exosomas derivados de los linfocitos intraepiteliales; por el receptor para la fracción cristalizable de la IgA, que permite el retrotransporte de inmunocomplejos;⁴⁶ o por muestreo directo de los macrófagos o las células dendríticas a

través de proyecciones membranosas emitidas hacia la luz de la mucosa intestinal.⁴⁹

Los mecanismos anteriores permiten la interacción de los elementos presentes en el lumen intestinal con las células especializadas de la respuesta inmune ubicadas en la lámina propia, por debajo de la barrera epitelial. Dichas células incluyen células dendríticas, macrófagos, linfocitos intraepiteliales, linfocitos T reguladores (Treg), linfocitos Th, linfocitos B y células plasmáticas, ya sea formando parte de tejido linfoide anatómicamente estructurado, como las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos, o simplemente distribuidas a lo largo de la lámina propia.⁵⁰

La comunicación entre el lumen intestinal y las células especializadas de la lámina propia es la base del establecimiento de la homeostasis intestinal. Los ratones libres de gérmenes presentan una menor cantidad de macrófagos en la lámina propia,⁵¹ lo que refleja la importancia de la microbiota en la distribución de estas células en el intestino. En la lámina propia de ratones, los macrófagos M1, junto con las células epiteliales, son fuentes importantes de la proteína quimiotáctica de monocitos-1, quimiocina que recluta macrófagos M2. Esta subpoblación M2 produce una gran cantidad de IL-10 en respuesta a bacterias comensales y desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis,⁵² mediante la diferenciación de los linfocitos a células Treg Foxp3⁺ dependientes del factor transformante del crecimiento (TGF)- β y ácido retinoico y la modulación de la expresión de IL-17,⁵³ citocina proinflamatoria asociada a enfermedades alérgicas.⁵⁴ Además, en la mucosa intestinal se han descrito dos principales poblaciones de células presentadoras de antígeno; cada una de ellas contribuye de diferente manera al desarrollo de la tolerancia intestinal.⁵⁵

En modelos murinos se ha identificado una población de células dendríticas CD103⁺ que tiene la capacidad de capturar antígenos de la lámina propia, migrar a los ganglios linfáticos mesentéricos y presentárselos a los linfocitos T, con lo que contribuye a la inducción de células Treg Foxp3⁺ dependientes de TGF- β y ácido retinoico,^{56,57,58} que presentan tropismo intestinal a través de los receptores CCR9 y $\alpha\beta 7$. La otra población la constituyen las células dendríticas y los macrófagos CX3CR1⁺, que se acumulan en la lámina propia tras la colonización microbiana. También residen en el epitelio intestinal,

donde emiten proyecciones membranosas hacia el lumen, lo que les permite muestrear antígenos lumenales. Dichas células tienen por naturaleza una alta actividad fagocítica y generan tolerancia intestinal ayudando a la expansión de las células Treg.⁵⁵

Las células Treg Foxp3⁺ desarrollan un papel clave en el establecimiento y mantenimiento de la tolerancia intestinal; se ha detectado la presencia de células Treg tímicas y Treg inducidas por antígeno (iTreg).⁵⁵ Mediante ensayos de manipulación genética del *locus Foxp3* se ha demostrado que ratones deficientes en secuencias conservadas no codificadoras de dicho *locus* desarrollan inflamación intestinal dependiente de células B, con anticuerpos contra antígenos alimentarios e intestinales, niveles elevados de IgE e IgA y una acumulación de células TCD4⁺ Gata3⁺ productoras de IL-4, IL-5 e IL-13, con lo que se demuestra el papel crucial de las células iTreg en la tolerancia oral hacia antígenos lumenales y en el control de la respuesta alérgica, así como la importancia de sesgar la respuesta inmune mucosa hacia un programa Treg Foxp3⁺ para generar tolerancia.^{55,59} Particularmente, en la mucosa intestinal murina se detecta una mayor presencia de células Treg NRP-1– Helios– Foxp3⁺, consideradas células iTreg en tejido periférico.⁵⁷ Esta subpoblación de células iTreg realiza su actividad supresora principalmente mediante IL-10 y CTLA-4.⁶⁰ Así, una pérdida de la función de los linfocitos iTreg induce la activación de los linfocitos Th2,⁶¹ favoreciendo el desarrollo de inflamación alérgica.

La producción de IL-10 y TGF- β por diferentes poblaciones celulares intestinales es de gran importancia en la inducción de tolerancia. Ambas participan en el mantenimiento de la población de células Foxp3⁺ y en su función, así como en evitar respuesta de células T inflamatorias intestinales. Además, la IL-10 inhibe la expresión de moléculas coestimuladoras en los macrófagos. Cualquier fallo en la producción de estas citocinas o en sus vías de señalización resulta en pérdida de tolerancia intestinal.⁵⁵

Adicionalmente, la microbiota desempeña un papel importante en la regulación de la homeostasis intestinal. Diversos grupos de investigación han trabajado en modelos murinos libres de gérmenes y han demostrado un menor número de linfocitos intraepiteliales⁶² y de células plasmáticas secretoras de IgA,⁶³ así como centros germinales más pequeños dentro de las placas de Peyer de los animales.⁶⁴ Específicamente,

se ha demostrado que el polisacárido A producido por bacterias como *Bacteroides fragilis*, promueve la diferenciación de células T CD4⁺ a células iTreg en ratones libres de gérmenes,⁶⁵ solo por mencionar algunos ejemplos. Mientras exista una adecuada cantidad de organismos simbióticos que contribuyan al metabolismo de las partículas alimentarias que ingresen al microambiente y pueda prevalecer una adecuada comunicación con las células del hospedero, el entorno tolerogénico podrá mantenerse.⁶⁶

Sensibilización a alérgenos alimentarios

Como ocurre en otras enfermedades alérgicas, la alergia alimentaria no presenta manifestaciones clínicas en la fase de sensibilización. En su desarrollo intervienen numerosos factores y está generada por la entrada inicial del alérgeno y su interacción con células del sistema inmune para producir anticuerpos IgE específicos.^{67,68,69} Particularmente en la alergia alimentaria se han observado distintas vías y mecanismos de sensibilización.

La relación entre alergia cutánea y alimentaria nos lleva a retomar la antigua hipótesis de la “exposición alérgica dual”,⁷⁰ la cual postula que la sensibilización alimentaria puede ocurrir por dosis pequeñas del alérgeno que ingresa al organismo por vía cutánea, favoreciendo la respuesta Th2 y la producción de IgE; mientras que el consumo oral de altas dosis del alérgeno induce tolerancia mediada por un perfil Th1.⁷¹ En los primeros años de vida, uno de los signos de alergia alimentaria son las reacciones cutáneas como urticaria o eccema, por lo que se cree importante el estudio de esta relación.

Un estudio prospectivo de cohorte en población pediátrica australiana con eccema demostró que estos infantes son cinco veces más proclives al desarrollo de alergia alimentaria dependiente de IgE que los niños que no lo presentan.⁷² Un trabajo realizado en niños y adolescentes muestra que mutaciones con pérdida de función en el gen de la filagrina, asociada con anomalías en la función de barrera cutánea, incrementa el riesgo de desarrollar alergia alimentaria en la infancia tardía y adolescencia, lo que sugiere que alteraciones en este gen vincula la sensibilización cutánea con las alergias alimentarias.⁷³ Sin embargo, la presencia de dermatitis atópica en niños de uno a tres meses los hace más susceptibles a ser sensibilizados a antígenos alimentarios, independientemente de las mutaciones de la filagrina, ade-

más de encontrarse una asociación importante entre la sensibilización alimentaria y la severidad de la dermatitis.⁷⁴ Asimismo, un análisis transversal en adultos reveló que el historial de dermatitis atópica, pero no la presencia de mutaciones en filagrina, se asocia de nuevo a la sensibilización a alérgenos alimentarios y aeroalérgenos.⁷⁵ En conjunto, estos resultados sugieren que la sensibilización alimentaria puede ocurrir a través de una barrera cutánea alterada.

Por otro lado, diversas investigaciones en pacientes que han presentado reacciones de alergia alimentaria ante la primera ingesta del alérgeno, pero que tuvieron contacto previo con el mismo alérgeno por vía aérea, evidencian la factibilidad de sensibilización a alimentos por vía respiratoria.^{76,77} Asimismo, diversos reportes de casos han dejado evidencia de la aparición inmediata de signos graves a alérgenos alimentarios como papa,⁷⁸ leche⁷⁹ y arroz⁸⁰ después de su inhalación. Los mecanismos exactos de esta relación entre sensibilización a trofoalérgenos y aeroalérgenos no se han podido discernir. No obstante, reportes de casos, como el de un hombre de 38 años de edad alérgico al moho quien desarrolló anafilaxia alimentaria al consumir champiñones y tras demostrarse la reactividad cruzada entre algunas enzimas del hongo comestible y los aeroalérgenos del moho,⁸¹ explican la “reacción cruzada” entre alérgenos inhalados y alimentarios como un mecanismo claro de sensibilización en la alergia alimentaria.

Muchos trabajos señalan que la alteración en la permeabilidad intestinal es clave en la sensibilización a trofoalérgenos (figura 1-1). En los últimos años se ha resaltado el papel que juegan los receptores activados por proteasas (PAR) en el incremento de la permeabilidad intestinal. La familia de los receptores PAR es altamente expresada en un gran número de células. Particularmente, PAR-2 se ha identificado en células epiteliales de la mucosa intestinal.⁸² Este receptor puede ser activado por diversas proteasas como la enzima digestiva tripsina,⁸³ la tripsina de mastocitos⁸⁴ o alérgenos con actividad proteasa.⁸² Ensayos *in vitro* con células epiteliales de colon de la línea celular T84 en co-cultivo con la línea celular de mastocitos humanos HMC1 o estimulados por agonistas de PAR-2, mostraron que sustancias liberadas por los mastocitos desgranulados o la activación directa de estos receptores incrementan la permeabilidad de la monocapa de colonocitos por una reorganización de F-actina y de uniones estrechas.⁸⁴

Estos reportes inferen que la activación de PAR-2 pudiera participar en la sensibilización a los trofoalérgenos asociados al incremento en la permeabilidad de la mucosa intestinal.

Después del ingreso del alérgeno por alguna de las vías mencionadas, aunado a fallas en los factores tolerogénicos o prevalencia de factores predisponentes de alergia alimentaria en el organismo, se inician

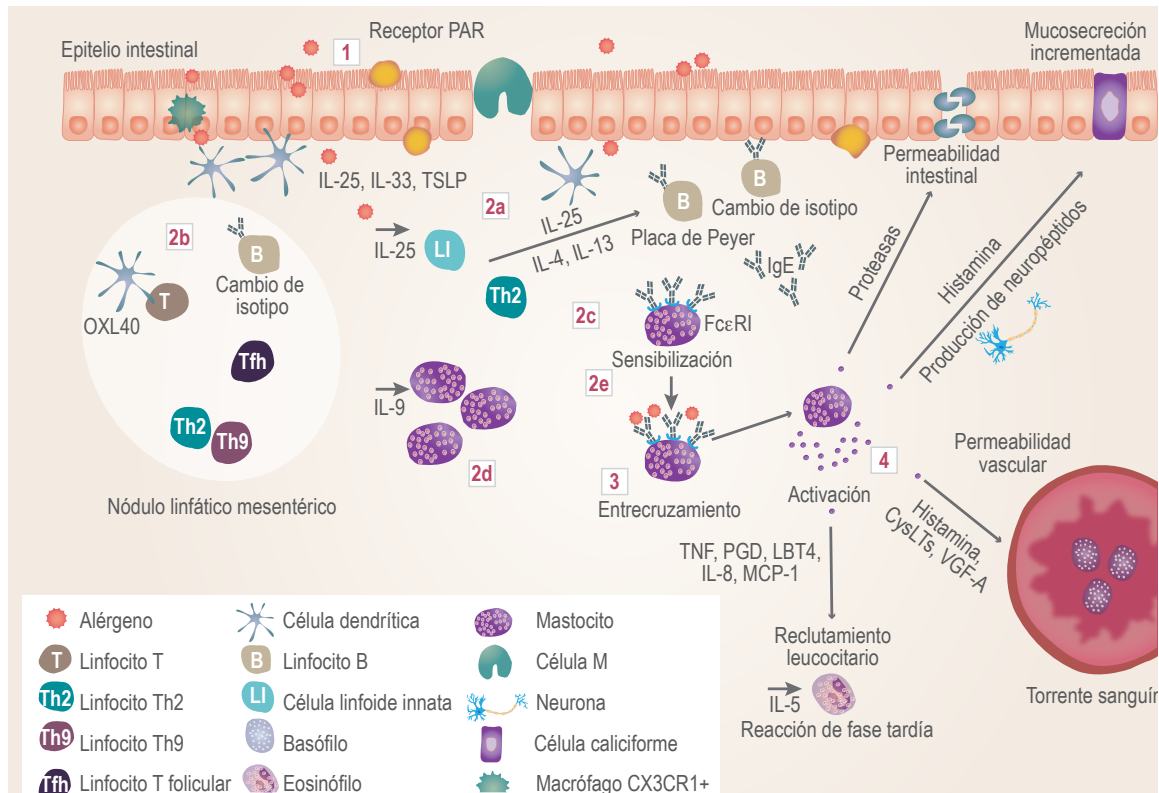


Figura 1. Microambiente intestinal en alergia alimentaria. 1) Captación del alérgeno. La captación del antígeno alimentario por células CX3CR1⁺ o por las prolongaciones de células dendríticas, así como la estimulación de receptores tipo PAR, dan lugar a la secreción de citocinas por células epiteliales. 2) Sensibilización. Estas citocinas (2a) inician la polarización y maduración de células dendríticas en nódulo linfático, capacitándolas para procesar el antígeno y presentarlo a linfocitos T para su diferenciación a células Th2, Th9 y T foliculares (2b). Las subpoblaciones Th2, Th9 y T foliculares, junto con otras células del microambiente intestinal, producen citocinas que contribuyen a la maduración y cambio de isotipo del linfocito B para la producción de IgE (2c). La expansión mastocitaria en mucosa intestinal (en gran medida originada por la IL-9) hace posible que en el intestino exista gran cantidad de mastocitos (2d). La IgE se une a su receptor de alta afinidad (FcεRI) de la superficie de los mastocitos, quedando la célula sensibilizada (2e). 3) En siguientes exposiciones al alérgeno, el entrecruzamiento de los complejos FcεRI-IgE activa numerosas cascadas de fosforilación y cambios en concentraciones de calcio intracelular de los mastocitos que dan lugar a la activación celular y liberación de mediadores vasoactivos. 4) Aparecen las manifestaciones fisiológicas en respuesta a la activación de mastocitos por el alérgeno. Los efectos más importantes generados por los mediadores liberados incluyen la mucosecreción incrementada por acción de neuropéptidos sobre la célula calciforme; el incremento de la permeabilidad intestinal por efectos sobre uniones estrechas; vasodilatación que permite que el alérgeno entre a la sangre y se una a basófilos ya sensibilizados y genere un incremento en los efectos sistémicos por la liberación de más mediadores vasoactivos; y por último, el reclutamiento de numerosos leucocitos que van a causar la reacción de fase tardía, perpetuar el proceso inflamatorio y el daño tisular, agravando las manifestaciones de la patología.

los mecanismos de sensibilización alérgica (figura 1-2). Ciertos alérgenos son capaces por sí solos de estimular respuestas asociadas al perfil alérgico, en el cual hay predominio de linfocitos Th2. En un modelo murino de sensibilización cutánea se demostró que el extracto de cacahuete aplicado en piel sana puede modificar *per se* el fenotipo de las células dendríticas, dependiente de ST2 (receptor de IL-33) y, finalmente, inducir un perfil Th2 en los linfocitos y la síntesis de IgE anti Ara h 1 y Ara h 2, principales alérgenos del cacahuete.⁸⁵ En relación con esto, se sabe que *in vitro*, Ara h 1 se une al receptor DC-SIGN de las células dendríticas derivadas de monocitos, detonando el desarrollo de un perfil Th2.⁸⁶

A la par de los anteriores hallazgos se ha demostrado que en las células dendríticas el lipopolisacárido puede estimular la expresión de Jagged 1, mientras que la prostaglandina E2 o la toxina del cólera incrementan la expresión de Jagged 2.⁸⁷ Ambas moléculas son ligandos de Notch, vía de activación de los linfocitos Th2.⁸⁸ La señalización mediada por Notch promueve la activación de GATA3,⁸⁹ que en conjunto inician con la síntesis de IL-4, mejorando así la activación de STAT6 y fortaleciendo la respuesta Th2.⁹⁰ Además, como consecuencia de daño o inflamación, las células del epitelio intestinal producen linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-25 o IL-33 (figura 1-2a).

En ratones deficientes en receptores de TSLP, IL-25, IL-33 y con alergia alimentaria a la proteína de cacahuete se mostró que la secreción de estas citocinas propicia un perfil Th2 mediante la activación de las células dendríticas, las células linfoides innatas y los basófilos, entre otras. Este efecto estuvo mediado por el aumento en la expresión de OX40L, principalmente en las células dendríticas.⁹¹ La interacción OX40-OX40L promueve la supervivencia y la expansión de los linfocitos T efectores y antagoniza o inhibe a las células Treg (figura 1-2b).⁹² La investigación de Han *et al.* en un modelo de alergia en ratones deficientes en el receptor ST2 generó suficiente evidencia que señala a la IL-33 como principal inductor del desarrollo de la marcha atópica, de la severidad de las manifestaciones alérgicas y de la inducción de la respuesta Th2, aunque no establece el mecanismo mediante el cual actúa.⁹³

Los linfocitos Th2 se convierten en fuente importante de IL-4 e IL-13, citocinas que, junto a diversas moléculas coestimuladoras, contribuirán a la

maduración, recombinación génica y cambio de isotipo del linfocito B para la producción de IgE alérgeno-específica (figura 1-2c).⁹⁴ Este cambio de isotipo queda demostrado al analizar biopsias de mucosa cecal de pacientes con alergia alimentaria, en las que los niveles de ARNm de IL-4 y de los transcritos en la línea germinal de la región constante de la IgE fueron superiores a los de los individuos sanos.⁹⁵

Además de esas citocinas, cada vez se hace más evidente la participación de la IL-9 en el desarrollo de la alergia (figura 1-2d). La IL-9 es producida por diversas células, entre ellas los linfocitos Th2 y los Treg. Particularmente, los linfocitos Th2 en presencia de TGF- β potencian la producción de IL-9 y el surgimiento de una nueva subpoblación celular de linfocitos TCD4⁺, los linfocitos Th9.⁹⁶ En modelos murinos de alergia alimentaria se han identificado mastocitos de mucosa intestinal productores de IL-9 e IL-13 en respuesta a IL-33. Esta población celular se asocia a la perpetuación de la respuesta anafiláctica y a la severidad de los síntomas alérgicos.⁹⁷

Más aún, la IL-9 se propone como posible biomarcador para tamizar a los pacientes alérgicos de los individuos con tolerancia natural, conforme a un estudio clínico en el que se evaluó un panel de citocinas y quimiocinas de células mononucleares de sangre periférica de pacientes alérgicos y de pacientes tolerantes al cacahuete, generadas en respuesta al alérgeno. Se observó que las respuestas Th2/Th9 predominaban en los pacientes alérgicos, siendo la producción y expresión génica de IL-9 el marcador que aumentó más significativamente en los pacientes de una manera alérgeno-específica, incremento que se correlacionó con la expresión génica de la IL-33.⁹⁸

Se ha reportado que la concentración de IgE sérica en individuos sanos suele ser mucho más baja que la de otras inmunoglobulinas como la IgG: la primera es de aproximadamente 150 ng/mL, mientras que la de IgG llega a 10 mg/mL.⁹⁹ Se conoce menos acerca de los niveles de IgE en la lámina propia. Sin embargo, existe evidencia suficiente que revela la presencia de células plasmáticas IgE⁺ que secretan el anticuerpo y que provocan incremento en los niveles de Ig en heces¹⁰⁰ y jugos gástricos¹⁰¹ de personas alérgicas. La IgE recién producida se une al receptor de alta afinidad de la fracción cristalizable ϵ (Fc ϵ RI), expresado en la superficie de mastocitos y basófilos, quedando las células y el individuo sensibilizados (figura 1-2e). Además, la IgE interacciona con los receptores de

Fcε de baja afinidad (FcεRII o CD23) presentes en la membrana de los linfocitos B, las células T, las células de Langerhans, los macrófagos, los monocitos e, incluso, en las células epiteliales intestinales.¹⁰² A su vez, la activación de CD23 por IgE incrementa la expresión de CD23 en las células epiteliales intestinales, mejorando el transporte de los complejos inmunes alérgeno-IgE a la lámina propia.¹⁰³

Manifestaciones de alergia alimentaria y mediadores inmunológicos involucrados

Tras la sensibilización, cuando el alérgeno es ingerido y entra en contacto con el microambiente intestinal del individuo, una cascada de eventos desencadena los mecanismos inmunes característicos de la alergia alimentaria en el tracto gastrointestinal o a nivel sistémico.¹⁰⁴ En los humanos se ha demostrado que generalmente comienza con manifestaciones cutáneas seguidas de las gastrointestinales.¹⁰⁵ Al unirse al complejo IgE-FcεRI en los mastocitos o basófilos, el alérgeno provoca una cascada de fosforilaciones de tirosina en múltiples moléculas de señalización intracelular, que culmina con la activación celular y liberación de mediadores inflamatorios (figura 1-3). El FcεRI carece de actividad tirosinacinas, pero está asociado con Lyn, una tirosinacinas de la familia Src cuya actividad es clave para la fosforilación de los motivos de activación de inmunorreceptores basados en tirosina (ITAM, *immunoreceptor tyrosine activation motif*) presentes en el receptor.

Una vez fosforilados, los residuos de los ITAM unen una variedad de proteínas clave para la continuidad de la señal. La tirosinacinas Syk es una de ellas, que al desempeñar un papel central en la activación de la célula se ha convertido en un blanco terapéutico en las enfermedades en las que su activación es fundamental en la respuesta inmune subyacente.¹⁰⁶ La señalización intracelular iniciada por Lyn y Syk es amplificada a través de moléculas adaptadoras que reclutan otras proteínas que participan en la regulación de los niveles intracelulares de calcio, teniendo como resultado la activación de la célula.¹⁰⁷

Tras este segundo contacto con el alérgeno, los basófilos y los mastocitos activados serán importantes en la manifestación de la patología. Los mastocitos son las células clave en este proceso debido a su amplia distribución por el tejido conectivo y mucoso de todo el organismo, su larga vida media superior a seis meses y su capacidad proliferarse después de

su maduración.^{108,109,110} En los humanos se clasifican dependiendo del contenido de proteasas; los mastocitos que contienen solo triptasa residen principalmente en la mucosa gástrica y alveolar y los que contienen solo quimasa o triptasaquimasa predominan en la piel y submucosa intestinal.¹¹¹

Además de las proteasas, los mastocitos producen una gran cantidad de mediadores inflamatorios, clasificados como preformados y de nueva síntesis. Los primeros están contenidos en sus gránulos y tras la activación de la célula son rápidamente liberados; se incluyen aminas vasoactivas como la histamina y la serotonina, proteasas y citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)-α. Por otro lado, los de nueva síntesis incluyen a los mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico, como las prostaglandinas, los leucotrienos y el factor activador de plaquetas (PAF), lo cuales son producidos en cuestión de minutos, así como una gran variedad de citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y neuropéptidos, los cuales son sintetizados varias horas después.¹¹²

Diversos modelos murinos han permitido identificar a los mediadores relacionados con la fisiopatología de la alergia alimentaria. La serotonina, el PAF,¹¹³ la proteasa de mastocito-1¹¹⁴ y, en menor grado, la histamina,¹¹⁵ están relacionados con el incremento de la permeabilidad vascular, edema, hipermotilidad intestinal y la secreción de líquidos por células del recubrimiento intestinal (figura 1-4). Estos mediadores ocasionan manifestaciones intestinales, de intensidad variable como diarrea, náusea, vómito o dolor abdominal, o signos en la cavidad oral como hormigueo, comezón o edema comunes del síndrome de alergia oral,^{116,117,118} que constituyen la fase temprana de la anafilaxia. Los mediadores de nueva síntesis están generalmente relacionados con la fase tardía de la anafilaxia alimentaria, en la que se evidencia un reclutamiento de células inflamatorias a los tejidos afectados. El TNF-α es vital en el reclutamiento de los mastocitos y la IL-9 incrementa la acumulación tisular de los mastocitos en modelos murinos,^{119,120} amplificando la respuesta inmune asociada a la patología. Además, la IL-33 participa en el mantenimiento del perfil Th2.^{91,93} Los leucocitos reclutados incluyen los basófilos, linfocitos T, neutrófilos, monocitos, macrófagos y eosinófilos.¹²¹ Todas estas células perpetúan el proceso inflamatorio mediante la producción de citocinas y otros mediadores

citotóxicos capaces de producir más daño tisular o manifestaciones del proceso anafiláctico.¹²²

Tal como se acaba de explicar, los mecanismos fisiopatológicos determinantes de las respuestas aberrantes frente a los alérgenos alimentarios son los inmunológicos. Sin embargo, los mediadores liberados por las células del sistema inmune activan neuronas sensoriales que pueden mediar reacciones como prurito, broncoconstricción o motilidad intestinal.¹²³

La activación de los mastocitos de la mucosa intestinal en cobayos por alérgenos llevó a la liberación de histamina, lo que finalmente inhibió la síntesis de acetilcolina y noradrenalina a través del receptor inhibitorio de la histamina H3R presente en las neuronas parasimpáticas y simpáticas.^{124,125} Por su parte, el péptido intestinal vasoactivo, un neuropéptido secretado por las neuronas aferentes primarias intrínsecas, participa en la relajación del músculo liso intestinal y pudiera hacerlo también en las interacciones neuroinmunes de la alergia alimentaria, ya que puede ser reconocido por células de la respuesta inmune.¹²⁶

Tratamiento

Indiscutiblemente, el tratamiento más simple y efectivo en la alergia alimentaria es la dieta de eliminación, la cual debe individualizarse y ofrecer alternativas para garantizar el aporte de nutrimentos del alimento por evitar (como leche o huevo, alimentos altamente proteicos), además de instruir al paciente para el análisis del etiquetado nutricional de los alimentos.^{127,128} Sin embargo, pueden ocurrir el consumo accidental del alérgeno, por lo que es necesario disponer de tratamientos alternativos. El tratamiento de rescate en las reacciones alérgicas agudas sigue siendo el uso de antihistamínicos y glucocorticoides para las reacciones localizadas, y epinefrina autoinyectable para las sistémicas.¹²⁹ Sin embargo, cada vez más estudios se centran en buscar opciones dirigidas a inducir tolerancia a los alérgenos o modular los mecanismos inmunológicos causantes de la enfermedad.

El uso de los antihistamínicos (antagonistas de receptores de las histaminas H1 y H2) constituye un tratamiento sintomático que bloquea el receptor específico correspondiente, inhibiendo los efectos de la histamina liberada y disminuyendo la urticaria y el prurito ocasionados por el consumo de algún alérgeno alimentario. Debe considerarse que su efecto suele ser más lento que el de otros medicamentos utilizados en esta condición alérgica.^{130,131}

Por otro lado, los glucocorticoides no suelen utilizarse durante la fase aguda de la alergia alimentaria, ya que su efecto es lento y su efectividad no ha sido demostrada en estudios controlados con placebo en anafilaxia secundaria a alérgenos alimentarios. Sin embargo, su utilidad en otros padecimientos alérgicos como la rinitis o el asma en fases no agudas de la enfermedad deriva de sus funciones antiinflamatorias mediante la inhibición de factores de transcripción como NF- κ B y AP-1 (que pueden ser activados por citocinas proinflamatorias) y la regulación de muchos genes sobreexpresados durante el proceso alérgico.¹³² Con base en su mecanismo de acción, su uso podría prevenir las reacciones tardías de la alergia a los alimentos.

Finalmente, la epinefrina es una opción de rápido efecto, indicada sobre todo en los cuadros de anafilaxia. Es un agonista del sistema adrenérgico y su acción recae sobre la disminución del edema de mucosas e inducción de broncodilatación, vasoconstricción y efectos musculares y cardíacos específicos (actividad cronotropa/ionotropa positiva).^{133,134}

Leonard Noon fue el primer científico en notar que luego de administrar extractos de pólenes en concentraciones crecientes a individuos con rinitis alérgica, las manifestaciones de la patología desaparecían. En su artículo "Prophylactic inoculation against hay fever", publicado en *The Lancet*, Noon demostró que la sensibilidad al alérgeno se reduce solo con la dosis y la frecuencia correctas, de lo contrario se ocasiona la exacerbación del problema.¹³⁵ Lo anterior originó uno de los principales y más frecuentes tratamientos de la alergia alimentaria: la inmunoterapia desensibilizante.

Diversos trabajos de investigación han permitido comprender algunos de los mecanismos efectores de dicho tratamiento: existe una desviación del perfil Th2 al Th1, cambio de isotipo de anticuerpos IgE a IgG4 o IgA e incremento de la actividad de los linfocitos Treg, entre otros. Sin embargo, se necesitan más estudios que permitan diseñar protocolos más efectivos e inocuos para el paciente, adaptados a las diferentes variantes de la inmunoterapia: oral, sublingual o epicutánea.¹³⁶

Un tratamiento altamente efectivo aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en el asma alérgica ha sido el omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE que evita la unión de la IgE a sus receptores de baja y alta afinidad, dismi-

nuye la expresión de los mismos, la presentación de los alérgenos por las células dendríticas, así como la liberación de los mediadores de los mastocitos y basófilos, principalmente.¹³⁷ En los últimos años, este tratamiento se ha estudiado en la alergia alimentaria y se ha observado mejoría en la tolerancia a mayores cantidades de alérgeno,^{138,139} aunque, se han obtenido mejores resultados cuando se combina con la inmunoterapia desensibilizante.¹⁴⁰

Como se mencionó, los microorganismos desempeñan un papel importante en la inducción de la tolerancia en la mucosa intestinal, lo que plantea el uso potencial de probióticos como tratamiento profiláctico o terapéutico en las alergias alimentarias. Aunque el efecto benéfico de los probióticos ha sido probado en otros padecimientos alérgicos, es importante realizar estudios que demuestren su eficacia en las alergias a los alimentos mediadas por IgE.

En general, los probióticos pueden ejercer efectos inmunorreguladores en numerosos puntos del proceso alérgico, modulando la acción de células presentadoras de antígeno y de linfocitos B y favoreciendo el sesgo del perfil regulador en el microambiente mucoso intestinal, además de incidir directamente en el mantenimiento de una barrera intestinal intacta.¹⁴¹ Se ha reportado que la administración oral de *Bifidobacterium infantis* en un modelo murino de alergia a OVA origina sobrerregulación de los géneros *Coprococcus* y *Rikenella*, logrando a su vez disminuir los síntomas, los niveles de IgE e IgG1 séricas alérgeno-específicas, así como la producción de IL-4, IL-5 e IL-13 por los esplenocitos en respuesta a la OVA.¹⁴²

En otro modelo murino de alergia a la OVA, la administración oral de *Lactococcus lactis* NCC 2287 redujo las manifestaciones alérgicas mediante la disminución en los niveles de citocinas del perfil Th2, principalmente IL-13 y eotaxina-1.¹⁴³ Además, la coadministración de *Lactobacillus rhamnosus* con el alérgeno por inmunoterapia oral, potencia la tolerancia inducida en niños alérgicos.¹⁴⁴

Debido a la importancia de las citocinas en el desencadenamiento de las alergias alimentarias, otra opción propuesta es el uso de anticuerpos anticitocinas. Se ha sugerido que el uso de anticuerpos que bloquean algunas citocinas clave del perfil alérgico, como IL-4 e IL-13, mejora algunos estados alérgicos como el asma o la dermatitis atópica; los anticuerpos son más efectivos al utilizarlos contra varias citocinas simultáneamente, debido a los mecanismos redundantes entre estas.¹⁴⁵ Aun cuando las mismas citocinas están presentes en la fisiopatología alérgica alimentaria, hay que demostrar su eficacia en este contexto. Uno de los anticuerpos más prometedores y que se encuentra en ensayos clínicos de fase 2 controlado con placebo es el anticuerpo monoclonal etokimab, dirigido contra la IL-33, debido a la importancia de esta citocina en el desarrollo de la patología.^{146,147}

Por último, entre los tratamientos más novedosos se encuentra la exposición a los alérgenos mediante vacunas de ADN, que busca desviar la respuesta inmune hacia el perfil Th1. Algunas de estas vacunas se encuentran en la fase 1 de su estudio clínico.^{148,149}

Conclusiones

La alergia alimentaria es una patología compleja con numerosos factores idiosincráticos que hacen difícil de abordar. Durante las últimas décadas, su incidencia se ha incrementado y, aunque en la mayoría de los casos no resulta mortal, disminuye la calidad de vida del paciente y ocasiona costos importantes al sistema de salud y a las familias. El entendimiento de las características alérgicas de algunos alimentos y de los mecanismos inmunológicos que subyacen a la fisiopatología de la alergia alimentaria es crucial para el desarrollo de estrategias terapéuticas. El objetivo de las nuevas terapias debe centrarse en limitar el daño orgánico y reinstaurar un estado de tolerancia inmunológica en el individuo, de forma que se logre un mayor control de la enfermedad y de su sintomatología, evitando así el uso de tratamientos de emergencia.

Referencias

1. Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813-824. DOI: 0.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x
2. Burks WA, Jones SM, Boyce JA, Sicherer SH, Wood RA, Sampson HA, et al. NIAID-sponsored 2010 Guidelines for Managing Food Allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics*. 2011;128(5):955-965. DOI: 10.1542/peds.2011-0539

3. Muraro A, Werfel T, Hoffman-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Cardona V, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-1025. DOI: 10.1111/all.12429
4. Fiochi A, Fierro V. Food Allergy. Suiza: World Allergy Organization; 2019. Disponible en: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/food-allergy>
5. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*. 2009;124(6):1549-1555. DOI: 10.1542/peds.2009-1210
6. Schneider-Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttrop J, et al. Diagnosing and managing common food allergies. *JAMA*. 2010;303(18):1848-1856. DOI: 10.1001/jama.2010.582
7. Gupta R, Holdford D, Bilaver L, Dyer A, Holl JL, Meltzer D. The economic impact of childhood food allergy in the United States. *JAMA Pediatr*. 2013;167(11):1026-1031. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.2376
8. Matsuo H, Yokooji T, Taogoshi T. Common food allergens and their IgE-binding epitopes. *Allergol Int*. 2015;64(4):332-343. DOI: 10.1016/j.alit.2015.06.009
9. Moreno FJ. Gastrointestinal digestion of food allergens: effect on their allergenicity. *Biomed Pharmacoter*. 2007;61(1):50-60. DOI: 10.1016/j.biopha.2006.10.005
10. Croote D, Quake SR. Food allergen detection by mass spectrometry: the role of systems biology. *NPJ Syst Biol Appl*. 2016;2:16022. DOI: 10.1038/npjbsa.2016.22
11. Carvajal-Urueña I, Díaz-Vásquez C, Cano-Garcinuño A, García-Merino A, Bernabé M, Pascual-Pérez JM, et al. Perfil de sensibilización alérgica en niños de 0 a 5 años con sibilancias o dermatitis atópica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(1):30-41. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.09.011
12. Manea I, Ailenei E, Deleanu D. Overview of food allergy diagnosis. *Clujul Med*. 2016;89(1):5-10. DOI: 10.15386/cjmed-513
13. Agodokpessi G, Dossou-Yovo S, Hountohotegbe T, Panou M, Djogbessi D, Bigot C, et al. Évaluation de la sensibilisation à 3 trophallergènes courants chez les enfants suivis pour asthme et ou rhinite allergique en Afrique subsaharienne: étude comparée du prick-test et du dosage des IgEs à Cotonou, Bénin. *Rev Fr Allergol*. 2018;58(5):361-366. DOI: 10.1016/j.reval.2017.08.009
14. Hefle SL, Nordlee JA, Taylor SL. Allergenic foods. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1996;36(Suppl 1):69-89. DOI: 10.1080/10408399609527760
15. Mari A, Iacovacci P, Afferni C, Barletta B, Tinghino R, Felice GD, et al. Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the in vitro diagnosis of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):1005-1111. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70171-5
16. Bannon GA. What makes a protein an allergen? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004;4(1):43-46. DOI: 10.1007/s11882-004-0042-0
17. Jenkins JA, Breiteneder H, Mills ENC. Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1399-1405. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.019
18. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergol Int*. 2009;58(4):485-491. DOI: 10.2332/allergolint.09-RAI-0136
19. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):27-36. DOI: 10.1067/mai.2000.106929
20. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015;70(9):1079-1090. DOI: 10.1111/all.12666
21. Lorenz A-R, Scheurer S, Vieths S. Food allergens: molecular and immunological aspects, allergen databases and cross-reactivity. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:18-29. DOI: 10.1159/000371647
22. Schöll I, Jensen-Jarolim E. Allergenic potency of spices: hot, medium hot, or very hot. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;135(3):247-261. DOI: 10.1159/000081950
23. Hauser M, Rotulas A, Ferreira F, Matthias E. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):1. DOI: 10.1186/1710-1492-6-1

24. Hong X, Hao K, Ladd-Acosta C, Hansen KD, Tsai HJ, Liu X, et al. Genome-wide association study identifies peanut allergy-specific loci and evidence of epigenetic mediation in US children. *Nat Commun.* 2015;6:6304. DOI:10.1038/ncomms7304
25. Hong X, Ladd-Acosta C, Hao K, Sherwood B, Ji H, Keet CA, et al. Epigenomewide association study links site-specific DNA methylation changes with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):908-911. DOI:10.1016/j.jaci.2016.01.056
26. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1187-1197. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.036
27. Smith PK, Masilamani M, Li XM, Sampson HA. The false alarm hypothesis: food allergy is associated with high dietary advanced glycation end-products and proglycating dietary sugars that mimic alarmins. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):429-437. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.040
28. Yu JE, Mallapaty A, Miller RL. It's not just the food you eat: environmental factors in the development of food allergies. *Environ Res.* 2018;165:118-124. DOI: 10.1016/j.envres.2018.03.028
29. Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, Plaut M, Lack G, et al. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):11-19. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.005
30. Sabra A, Bellanti JA, Rais JM, Castro HJ, Mendez-de Inocencio JM, Sabra S. IgE and non-IgE food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(6 Suppl 3):71-76. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)61664-x
31. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):131-137. DOI: 10.1016/j.anai.2017.10.037
32. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2016;16:133. DOI: 10.1186/s12887-016-0673-z
33. Savage J, Sicherer S, Wood R. The natural history of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(2):196-203. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.11.024
34. Sicherer SJ, Wood RA, Stablein D, Lindblad R, Wesley A, Liu AH, et al. Maternal consumption of peanut during pregnancy is associated with peanut sensitization in atopic infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1191-1197. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.08.036
35. Loibichler C, Pichler J, Gerstmayr M, Bohle B, Kist H, Urbanek R, et al. Materno-fetal passage of nutritive and inhalant allergens across placentas of term and pre-term deliveries perfused in vitro. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(11):1546-1551. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2002.01479.x
36. Vadas P, Wai Y, Burks W, Perelman B. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating women. *JAMA.* 2001;285(13):1746-1748. DOI: 10.1001/jama.285.13.1746
37. Metcalfe JR, Marsh JA, D'Vaz N, Geddes DT, Lai CT, Prescott SL, et al. Effects of maternal dietary egg intake during early lactation on human milk ovalbumin concentration: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(12):1605-1613. DOI: 10.1111/cea.12806
38. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299(6710):1259-1260. DOI: 10.1136/bmj.299.6710.1259
39. Pfefferle PI, Renz H. Microbial exposure and onset of allergic diseases-potential prevention strategies? *Allergol Int.* 2014;63(1):3-10. DOI: 10.2332/allergolint.13-RAI-0671
40. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol.* 1997;159(4):1739-1745.
41. Marrs T, Bruce KD, Logan K, et al. Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(4):311-320. DOI: 10.1111/pai.12064
42. Molloy J, Allen K, Collier F, et al. The potential link between gut microbiota and IgE mediated food allergy in early life. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(12):7235-7256. DOI: 10.3390/ijerph10127235
43. Love BL, Mann JR, Hardin JW, Lu ZK, Cox X, Amrol D. Antibiotic prescription and food allergy in young children. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:41. DOI: 10.1186/s13223-016-0148-7

44. Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, et al. Early life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):236-244. DOI: 10.1111/cea.12807
45. Gassler N. Paneth cells in intestinal physiology and pathophysiology. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(4):150-160. DOI: 10.4291/wjgp.v8.i4.150
46. De Santis S, Cavalcanti E, Mastronardi M, Jirillo E, Chieppa M. Nutritional keys for intestinal barrier modulation. *Front Immunol*. 2015;6:612. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00612
47. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(11):799-809. DOI: 10.1038/nri2653
48. Colegio OR, van Itallie C, Rahner C, Anderson JM. Claudin extracellular domains determine paracellular charge selectivity and resistance but not tight junction fibril architecture. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003;284(6):C1346-C1354. DOI: 10.1152/ajpcell.00547.2002
49. Chirido FG, Millington OR, Beacock-Sharp H, Mowat AM. Immunomodulatory dendritic cells in intestinal lamina propria. *Eur J Immunol*. 2005;35(6):1831-1840. DOI: 10.1002/eji.200425882
50. Pérez-López A, Behnsen J, Nuccio SP, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(3):135-148. DOI: 10.1038/nri.2015.17
51. Bain CC, Bravo-Blas A, Scott CL, Gómez-Perdiguero E, Geissmann F, Henri S, et al. Constant replenishment from circulating monocytes maintains the macrophage pool in the intestine of adult mice. *Nat Immunol*. 2014;15(10):929-937. DOI: 10.1038/ni.2967
52. Takada Y, Hisamatsu Y, Kamada N, Kitazume MT, Oshima Y, Saito R, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 contributes to gut homeostasis and intestinal inflammation by composition of IL-10-producing regulatory macrophage subset. *J Immunol*. 2010;184(5):2671-2676. DOI: 10.4049/jimmunol.0804012
53. Denning TL, Wang YC, Patel SR, Williams IR, Pulendran B. Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses. *Nat Immunol*. 2007;8(10):1086-1094. DOI: 10.1038/ni1511
54. Hyung KE, Moon BS, Kim B, Kim B, Park ES, Hwang KW. *Lactobacillus plantarum* isolated from kimchi suppress food allergy by modulating cytokine production and mast cells activation. *J Funct Foods*. 2017;29:60-68. DOI: 10.1016/j.jff.2016.12.016
55. Harrison OJ, Powrie FM. Regulatory T cells and immune tolerance in the intestine. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(7):a018341. DOI: 10.1101/cshperspect.a018341
56. Coombes JL, Siddiqui KRR, Arancibia-Cárcamo CV, Hall J, Sun CM, Belkaid Y, et al. A functionally specialized population of mucosal CD103⁺ DCs induces Foxp3⁺ regulatory T cells via a TGF- β and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med*. 2007;204(8):1757-1764. DOI: 10.1084/jem.20070590
57. Sun CM, Hall JA, Blank RB, Bouladoux N, Oukka M, Mora JR, et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med*. 2007;204(8):1775-1785. DOI: 10.1084/jem.20070602
58. Rüter B, Shreffler WG. The role of dendritic cells in food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):921-928. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.080
59. Curotto-de Lafaille MA, Kutchukhidze N, Shen S, et al. Adaptive Foxp3⁺ regulatory T cell-dependent and -independent control of allergic inflammation. *Immunity*. 2008;29(1):114-126. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.05.010
60. Rubtsov YP, Rasmussen JP, Chi EY, Fontenot J, Castelli L, Ye X, et al. Regulatory T cell-derived interleukin-10 limits inflammation at environmental interfaces. *Immunity*. 2008;28(4):546-558. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.02.017
61. Weiss JM, Bilate AM, Gobert M, Ding Y, Curotto-de Lafaille MA, Xiong H, et al. Neuropilin 1 is expressed on thymus-derived natural regulatory T cells, but not mucosa-generated induced Foxp3⁺ T Reg cells. *J Exp Med*. 2012;209(10):1723-1742. DOI: 10.1084/jem.20120914
62. Bandeira A, Mota-Santos T, Itohara S, Degermann S, Heusser C, Tonegawa S, et al. Localization of gamma/delta T cells to the intestinal epithelium is independent of normal microbial colonization. *J Exp Med*. 1990;172(1):239-244. DOI: 10.1084/jem.172.1.239

63. Crabbe PA, Bazin H, Eyssen H, Heremans JF. The normal microbial flora as a major stimulus for proliferation of plasma cells synthesizing Iga in the gut. the germ-free intestinal tract. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1968;34(4):362-375. DOI: 10.1159/000230130
64. Mcdermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2014;142(1):24-31. DOI: 10.1111/imm.12231
65. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(27):12204-12209. DOI: 10.1073/pnas.0909122107
66. Cao S, Feehley TJ, Nagler CR. The role of commensal bacteria in the regulation of sensitization to food allergens. *FEBS Lett.* 2014;588(22):4258–4266. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.04.026
67. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res.* 2011;31(1):61-75. DOI: 10.1016/j.nutres.2011.01.001
68. Yoo Y, Persanowski MS. Allergic sensitization and the Environment: Latest Update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(10):465. DOI: 10.1007/s11882-014-0465-1
69. Van Ree R, Hummelshøj L, Plantinga M, Poulsen LK, Swindle E. Allergic sensitization: host-immune factors. *Clin Transl Allergy.* 2014;4(1):12. DOI: 10.1186/2045-7022-4-12
70. Fox DE, Lack G. Peanut allergy. *Lancet.* 1998;352(9129):741. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)60863-X
71. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1331-1336. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.032
72. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy.* 2014;45(1):255-264. DOI: 10.1111/cea.12406
73. Venkataraman D, Soto-Ramírez N, Kurukulaaratchy RJ, Holloway JW, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):876-882. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.033
74. Flohr C, Perkin M, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Campbell LE, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):345-350. DOI: 10.1038/jid.2013.298
75. Thyssen JP, Tang L, Husemoen LL, Stender S, Szecsi PB, Menné T, et al. Filaggrin gene mutations are not associated with food and aeroallergen sensitization without concomitant atopic dermatitis in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1375-1378. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.001
76. Crespo JF, Rodríguez J, Vives R, James JM, Reaño M, Daroca P, et al. Occupational IgE-mediated allergy after exposure to lupin seed flour. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(2):295-297. DOI:10.1067/mai.2001.116860
77. Leser C, Hartmann AL, Praml G, et al. The “egg-egg” syndrome: occupational respiratory allergy to airborne egg proteins with consecutive ingestive egg allergy in the bakery and confectionery industry. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2001;11(2):89-93.
78. Castells MC, Pascual C, Esteban MM, Ojeda JA. Allergy to white potato. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78(6):1110-1114. DOI: 10.1016/0091-6749(86)90258-7
79. Vargiu A, Vargiu G, Locci F, del Giacco S, del Giacco GS. Hypersensitivity reactions from inhalation of milk proteins. *Allergy.* 1994;49(5):386-387. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1994.tb02287.x
80. Fiocchi A, Bouygue GR, Restani P, Gaiaschi A, Terracciano L, Martelli A. Anaphylaxis to rice by inhalation. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1):193-195. DOI: 10.1067/mai.2003.12
81. Gabriel MF, González-Delgado P, Postigo I, Fernández J, Soriano V, Cueva B. From respiratory sensitization to food allergy: anaphylactiques reaction alter ingestion of mushrooms (*Agaricus bisporus*). *Med Mycol Case Rep.* 2015;8:14-16. DOI: 10.1016/j.mmcr.2015.02.003
82. Shpacovitch V, Feld M, Hollenberg MD, Luger TA, Steinhoff M. Role of protease-activated receptors in inflammatory responses, innate and adaptative immunity. *J Leukoc Biol.* 2008;83(6):1309-1322. DOI: 10.1189/jlb.0108001

83. Kong W, McConalogue K, Khitin LM, Hollenberg MD, Payan DG, Böhm SK, et al. Luminal trypsin may regulate enterocytes through proteinase-activated receptor 2. *Proc Natl Acad Sci.* 1997;94(16):8884-8889. DOI: 10.1073/pnas.94.16.8884
84. Jacob C, Yang PC, Darmoul D, Amadesi S, Saito T, Cottrell GS, et al. Mast cell tryptase controls paracellular permeability of the intestine. Role of protease-activated receptor 2 and beta-arrestins. *J Biol Chem.* 2005;280(36):31936-31948. DOI: 10.1074/jbc.M506338200
85. Tordesillas L, Goswami R, Benedé S, Grishina G, Dunkin D, Maleki SJ, et al. Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens. *J Clin Invest.* 2014;124(11):4965-4975. DOI: 10.1172/JCI75660
86. Shreffler WG, Castro RR, Kucuk ZY, Charlop-Powers Z, Grishina G, Yoo S, et al. The major glycoprotein allergen from arachis hypogaea, Ara H 1, is a ligand of dendritic cell-specific ICAM-grabbing nonintegrin and acts as a Th2 adjuvant in vitro. *J Immunol.* 2006;177(6):3677-3685. DOI: 10.4049/jimmunol.177.6.3677
87. Amsem D, Blander JM, Lee GR, Tanigaki K, Honjo T, Flavell R. Instruction of distinct CD4 T helper cell fates by different notch ligands on antigen-presenting cells. *Cell.* 2004;117(4):515-526. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00451-9
88. Tindemans I, Lukkes M, de Bruijn MJW, Li BWS, van Nimwegen M, Amsen D, et al. Notch signaling in T cells is essential for allergic airway inflammation, but expression of Notch ligands Jagged1 and Jagged2 on dendritic cells is dispensable. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):1079-1089. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.11.046
89. Yamashita M, Ukai-Tadenuma M, Miyamoto T, Sugaya K, Hosokawa H, Hasegawa A, et al. Essential role of GATA3 for the maintenance of type 2 helper T (Th2) cytokine production and chromatin remodeling at the Th2 cytokine gene loci. *J Biol Chem.* 2004;279(26):26983-26990. DOI: 10.1074/jbc.M403688200
90. Kaplan MH, Schindler U, Smiley ST, Grusby MJ. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for the development of Th2 cells. *Immunity.* 1996;4(3):313-319. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80439-2
91. Chu DK, Llop-Guevara A, Walker TD, Flader K, Goncharova S, Boudreau JE, et al. IL-33, but not thymic stromal lymphopoietin or IL-25, is central to mite and peanut allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):187-200. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.002
92. Croft M, So T, Duan W, Soroosh P. The significance of OX40 and OX40L to T cell biology and immune disease. *Immunol Rev.* 2009;229(1):173-191. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00766.x
93. Han H, Roan F, Johnston LK, Smith DE, Bryce PJ, Ziegler SF, et al. IL-33 promotes gastrointestinal allergy in a TSLP-independent manner. *Mucosal Immunol.* 2018;11(2):394-403. DOI: 10.1038/mi.2017.61
94. Geha RS, Jabara HH, Brodeur SR. The reevaluation of immunoglobulin E class-switch recombination. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(9):721-732. DOI: 10.1038/nri1181
95. Coëffier M, Lorentz A, Manns MP, Bischoff SC. Epsilon germ-line and IL-4 transcripts are expressed in human intestinal mucosa and enhanced in patients with food allergy. *Allergy.* 2005;60(6):822-827. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00782.x
96. Valdahon M, Uyttenhove C, van Snick J, Helmby H, Westendorf A, Buer J, et al. Transforming growth factor- β "reprograms" the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol.* 2008;9(12):1341-1346. DOI: 10.1038/ni.1659
97. Chen CY, Lee JB, Liu B, Ohta S, Wang PY, Mugge L, et al. Induction of Interleukin-9-producing mucosal mast cells promotes susceptibility to IgE-mediated experimental food allergy. *Immunity.* 2015;43(4):788-802. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.08.020
98. Xie J, Lotoski LC, Chooniedass R, Su RC, Simons ER, Liem J, et al. Elevated antigen-driven IL-9 responses are prominent in peanut allergic humans. *PLoS One.* 2012;7(10):e45377. DOI: 10.1371/journal.pone.0045377
99. Gould HJ, Sutton BJ, Beavil AJ, Beavil RL, McCloskey N, Coker HA, et al. The biology of IgE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:579-628. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141103
100. André F, André C, Colin L, et al. IgE in stools as indicator of food sensitization. *Allergy.* 1995;50(4):328-333. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1995.tb01156.x

101. Belut D, Moneret-Vautrin DA, Nicolas JP, Grilliat GP. IgE levels in intestinal juice. *Digest Dis Sci.* 1980;25(5):323-332. DOI: 10.1007/bf01308055
102. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S73-S80. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.017
103. Yu LCH. The epithelial gatekeeper against food allergy. *Pediatr Neonatol.* 2009;50(6):247-254. DOI: 10.1016/S1875-9572(09)60072-3
104. Peavy RD, Metcalfe DD. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(4):310-315. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283036a90
105. Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Organ-specific symptoms during oral food challenge in children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):549-551. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.045
106. Rivera J, Fierro NA, Olivera A, Suzuki R. New insights on mast cell activation via the high affinity receptor for IgE. *Adv Immunol.* 2008;98:85-120. DOI: 10.1016/S0065-2776(08)00403-3
107. Lorentz A, Baumann A, Vitte J, Blank U. The SNARE machinery in mast cell secretion. *Front Immunol.* 2012;3:143. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00143
108. Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(6):440-452. DOI: 10.1038/nri2782
109. Karasuyama H, Mukai K, Tsujimura Y, Obata K. Newly discovered roles for basophils: A neglected minority gains new respect. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(1):9-13. DOI: 10.1038/nri2458
110. Sur R, Cavender D, Malaviya R. Different approaches to study mast cell functions. *Int Immunopharmacol.* 2007;7(5):555-567. DOI: 10.1016/j.intimp.2007.01.009
111. Gurish MF, Austen KF. Developmental origin and functional specialization of mast cell subsets. *Immunity.* 2012;37(1):25-33. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.07.003
112. Johnston LK, Chien KB, Bryce PJ. The immunology of food allergy. *J Immunol.* 2014;192(6):2529-2534. DOI: 10.4049/jimmunol.1303026
113. Brandt EB, Strait RT, Hershko D, Wang Q, Muntel EE, Scribner TA, et al. Mast cells are required for experimental oral allergen-induced diarrhea. *J Clin Invest.* 2003;112(11):1666-1677. DOI: 10.1172/JCI19785
114. Valeur J, Lappalainen J, Rita H, Lin AH, Kovanen PT, Berstad A, et al. Food allergy alters jejunal circular muscle contractility and induces local inflammatory cytokine expression in a mouse model. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:33. DOI: 10.1186/1471-230X-9-33
115. Vaz NM, de Souza CM, Hornbrook MM, Hanson DG, Lynch NR. Sensitivity to intravenous injections of histamine and serotonin in inbred mouse strains. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1977;53(6):545-554. DOI: 10.1159/000231796
116. Boesiger J, Tsai M, Maurer M, Yamaguchi M, Brown LF, Claffey KP, et al. Mast cells can secrete vascular permeability factor/vascular endothelial cell growth factor and exhibit enhanced release after immunoglobulin E-dependent upregulation of Fcε receptor I expression. *J Exp Med.* 1998;188(6):1135-1145. DOI: 10.1084/jem.188.6.1135
117. Ausucua M, Dublin I, Echebarria MA, Aguirre JM. Oral allergy syndrome (OAS). General and stomatological aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(11):e568-e572. DOI: 10.4317/medoral.14.e568.
118. Ogawa Y, Grant JA. Mediators of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(2):249-260. DOI: 10.1016/j.iac.2007.03.013
119. Sehra S, Yao W, Nguyen ET, Glossoon-Byers NL, Akhter N, Zhou B, et al. Th9 cells are required for tissue mast cell accumulation during allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;36(2):433-440. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.021
120. Forbes EE, Groschwitz K, Abonia JP, Brandt EB, Cohen E, Blanchard C, et al. IL-9- and mast cell-mediated intestinal permeability predisposes to oral antigen hypersensitivity. *J Exp Med.* 2008;205(4):897-913. DOI: 10.1084/jem.20071046
121. Kouru T, Takatsu K. IL-5 and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *Int Immunol.* 2009;21(12):1303-1309. DOI: 10.1093/intimm/dxp102

122. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: The basics. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1120-1131. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.006
123. Voisin T, Bouvier A, Chiu IM. Neuro-immune interactions in allergic diseases: novel targets for therapeutics. *Int Immunol*. 2017;29(6):247-261 DOI:10.1093/intimm/dxx040
124. Frieling T, Cooke HJ, Wood JD. Neuroimmune communication in the submucous plexus of guinea pig colon after sensitization to milk antigen. *Am J Physiol*. 1994;267(6 Pt 1):G1087-G1093. DOI: 10.1152/ajpgi.1994.267.6.G1087
125. Liu S, Hu HZ, Gao N, Gao C, Wang G, Wang X, et al. Neuroimmune interactions in guinea pig stomach and small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;284(1):G154-G164. DOI: 10.1152/ajpgi.00241.2002
126. van Geldre LA, Lefebvre RA. Interaction of NO and VIP in gastrointestinal smooth muscle relaxation. *Curr Pharm Des*. 2004;10(20):2483-2497. DOI: 10.2174/1381612043383890
127. Xu YS, Wasserman SB, Wasserman S, Connors L, Stawiariski K, Kastner M. Food allergy management from the perspective of patients or caregivers, and allergists: a qualitative study. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):30. DOI: 10.1186/1710-1492-6-30
128. Sampson HA, Aceves S, Bock A, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1016-1025. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.05.013
129. Richard S, Tang M. Pharmacological management of acute food-allergic reactions. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:96-105. DOI: 10.1159/000374080
130. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Franklin-Adkinson N, Bock A, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report: Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391-397. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303
131. Randall KL, Hawkins CA. Antihistamines and allergy. *Aust Prescr*. 2018;41(2):41-45. DOI: 10.18773/austprescr.2018.013
132. Barnes PJ. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases. *Allergy*. 2001;56(10):928-936. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.00001.x
133. Sicherer SH, Simons FE, Section on Allergy and Immunology, Academy of Pediatrics. Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics*. 2007;119(3):638-646. DOI: 10.1542/peds.2006-3689
134. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Ellis A, et al. Anaphylaxis: a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):341-384. DOI: 10.1016/j.anai.2015.07.019
135. Noon L, Cantab BC. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;177(4580):1572-1573. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)78276-6
136. Licari A, Manti S, Marseglia A, Brambilla I, Votto M, Castagnoli R, et al. Food Allergies: Current and future treatments. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(5):120. DOI: 10.3390/medicina55050120
137. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, Hamilton RG, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol*. 1997;158(3):1438-1445.
138. Sampson HA, Leung DYM, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1309-1310. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.051
139. Savage JH, Courneya JP, Sterba PM, Macglashan DW, Saini SS, Wood RA. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1123-1129. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.039
140. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1622-1624. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.009

141. Castelazzi AM, Valsecchi C, Caimmi S, Licari A, Marseglia A, Caimmi D, et al. Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr.* 2013;39:47. DOI: 10.1186/1824-7288-39-47
142. Yang B, Xiao L, Liu S, Liu X, Luo Y, Ji Q, et al. Exploration of the effect of probiotics supplementation on intestinal microbiota of food allergic mice. *Am J Transl Res.* 2017;9(2):376-385.
143. Zuercher AW, Weiss M, Holvoet S, Moser M, Moussu H, Horiot S, et al. *Lactococcus lactis* NCC 2287 alleviates food allergic manifestations in sensitized mice by reducing IL-13 expression specifically in the ileum. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:485750. DOI: 10.1155/2012/485750
144. Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, Tey D, Robinson M, Su EL, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):737-744. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.034
145. Maes T, Joos GF, Brusselle GG. Targeting interleukin-4 in asthma: lost in translation? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;47(3):261-270. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0080TR
146. Placebo-controlled study to investigate ANB020 activity in adult patients with peanut allergy. *ControlTrials.gov* [sitio web]. 2018. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02920021>
147. Bauer RN, Manohar M, Singh AM, Jay DC, Nadeau KC. The future of biologics: applications for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):312-323. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1908
148. Su Y, Romeu-Bonilla E, Anagnostou A, Fitz-Patrick D, Hearl W, Heiland T. Safety and long-term immunological effects of CryJ2-LAMP plasmid vaccine in Japanese red cedar atopic subjects: a phase I study. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(12):2804-2813. DOI: 10.1080/21645515.2017.1329070
149. Sampath V, Sindher SB, Zhan W, Nadeau KC. New treatment directions in food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(3):254-262. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.004

The current state of the knowledge about local allergic rhinitis

Estado actual del conocimiento en rinitis alérgica local

Ana Calle,¹ Luis Santamaría,¹ Jorge Sánchez,¹ Ricardo Cardona¹

Abstract

In recent years, a new phenotype of rhinitis has been described; it is characterized by the local production of specific IgE. There isn't any evidence of systemic atopy and it has been called local allergic rhinitis. Understanding the involved physiopathological mechanisms and the behavior of this phenotype translates into the development of strategies and treatments that improve the quality of life of patients with this disease. Below, we present an updated review of the available information regarding this disease and also of the aspects that are yet unresolved.

Key words: Allergy; Atopy; Immunotherapy; Local allergic rhinitis

Este artículo debe citarse como: Calle A, Santamaría L, Sánchez J, Cardona R. Estado actual del conocimiento en rinitis alérgica local. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):54-61

ORCID

Ana Calle, 0000-0003-1126-0628; Luis Santamaría, 0000-0001-8709-7383;
Jorge Sánchez, 0000-0001-6341-783X; Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413

¹Universidad de Antioquia, Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Medellín, Colombia

Recibido: 2018-07-09
Aceptado: 2018-11-28
DOI: 10.29262/ram.v67i1.522

Correspondencia: Luis Santamaría. lcsantsal@gmail.com



Resumen

En los últimos años se ha descrito un nuevo fenotipo de rinitis, caracterizado por la producción local de IgE específica, sin evidencia de atopia sistémica, el cual se ha denominado rinitis alérgica local. Entender los mecanismos fisiopatológicos implicados y el comportamiento de este fenotipo se traducen en el desarrollo de estrategias y tratamientos que mejoran la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad. En este documento se presenta una revisión actualizada de la información disponible relativa a esta enfermedad y de los aspectos pendientes por resolver.

Palabras clave: Alergia; Atopia; Inmunoterapia; Rinitis alérgica local

Abreviaturas y siglas

IgE, inmunoglobulina E

IgEs, inmunoglobulina E específica

IL, interleucina

IT, inmunoterapia específica con alérgenos

RA, rinitis alérgica

RAL, rinitis alérgica local

RNA, rinitis no alérgica

TGF- β , factor de crecimiento transformante- β

Antecedentes

La rinitis es una enfermedad crónica, heterogénea, que se define como una inflamación de la mucosa nasal y se caracteriza por síntomas nasales que incluyen: rinorrea hialina, prurito nasal, estornudos en salva y obstrucción nasal.^{1,2,3} Si se demuestra la presencia de inmunoglobulina E (IgE) específica a un alérgeno clínicamente relevante para la enfermedad se clasifica como rinitis alérgica (RA), de lo contrario como rinitis no alérgica (RNA).

Rinitis alérgica

La RA es una condición inflamatoria causada por una respuesta IgE mediada a alérgenos ambientales como pólenes, ácaros, cucarachas, epitelios de animales, hongos y alérgenos ocupacionales, entre otros. Es la forma más común de rinitis crónica, con una prevalencia global estimada de 20 a 40 % (aproximadamente 500 millones de personas)^{1,4,5} y en la población infantil de 8 a 15 %, con cifras más altas en quienes tienen una historia familiar de enfermedades relacionadas con atopia.

Actualmente, la RA se considera un problema de salud pública, observándose aumento en los ca-

sos reportados en los últimos años. En Colombia, Dennis *et al.* llevaron a cabo dos estudios transversales en seis ciudades del país, con casi 10 años de diferencia, en los cuales encontraron que la prevalencia de síntomas de rinitis pasó de 22.6 % en 2004 a 32 % en 2010.^{6,7}

Rinitis no alérgica

La RNA está compuesta por un grupo de condiciones heterogéneas,⁸ en las que se ha descartado infección local y no se logra establecer la presencia de atopia por los métodos diagnósticos convencionales (prueba cutánea o IgE específica sérica). En comparación con la RA, su prevalencia no ha sido bien estudiada, pero se estima en alrededor de 20 % de los pacientes con rinitis,^{9,10,11} afectando aproximadamente a 19 millones de personas en Estados Unidos¹⁰ y más de 100 millones de personas en el mundo.¹ La RNA a su vez se divide en varios subtipos de acuerdo con su causa: rinitis secundaria a medicamentos, rinitis gustatoria, rinitis inducida por hormonas, rinitis del anciano y rinitis atrófica (figura 1).⁹ Sin embargo, en más de 60 % de los pacientes diagnosticados con RNA se desconoce la causa y se clasifica como rinitis idiopática.¹²

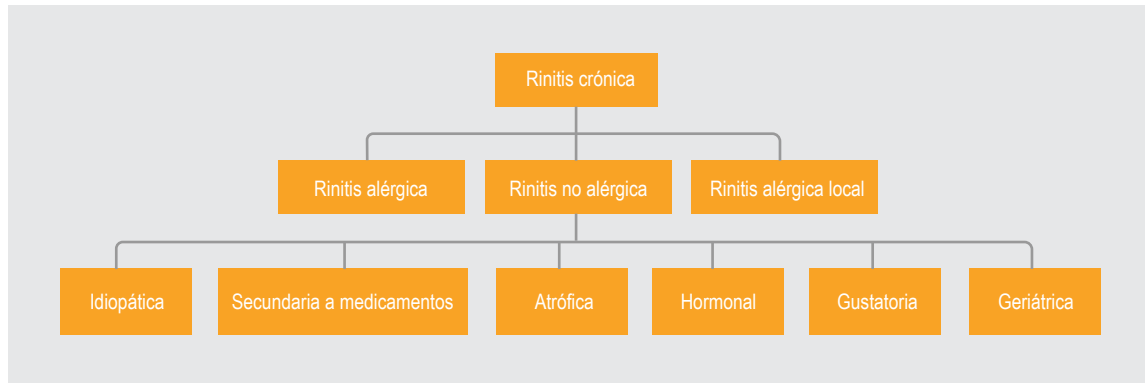


Figura 1. Clasificación de la rinitis crónica según su etiología. Debido a que la rinitis alérgica local no puede ser detectada por los métodos tradicionales (prueba cutánea, IgE sérica) queda la duda de si debe ser tratada como una entidad diferente o un subtipo de la rinitis alérgica. En esta figura se propone clasificarla como una entidad distinta hasta que sean aclarados algunos interrogantes sobre su fisiopatología.

Rinitis alérgica local

La rinitis alérgica local (RAL) es un fenotipo de rinitis propuesto recientemente que tiene tres características, las cuales a su vez conforman los elementos para su diagnóstico:

- Presencia de IgE específica (IgEs) nasal, pero sin demostración de atopia sistémica.
- Respuesta celular inflamatoria tipo Th2 en la secreción nasal.
- Respuesta positiva a las pruebas de provocación nasal con alérgenos.

Lo anterior en ausencia de atopia sistémica demostrada.^{13,14,15}

Desde la primera detección de IgE nasal en rinitis no alérgica por Huggins y Brostoff en 1975, varias investigaciones han confirmado la presencia de IgEs en pacientes con rinitis sin atopia sistémica después de una exposición a alérgenos de forma natural o controlada.^{11,16,17}

Aunque existe evidencia creciente en torno al diagnóstico de esta entidad a través de las pruebas de provocación nasal positivas y su correlación con las mediciones de IgEs nasal, es poco lo que se conoce sobre su epidemiología y mecanismos inmunológicos involucrados. Adicionalmente, aún existen dudas sobre si la presencia de estas IgEs está asociada con los síntomas del paciente o son solo un hallazgo incidental sin relevancia clínica.

Epidemiología

En la población general, la prevalencia de la RAL no se conoce con exactitud. Investigaciones en pacientes seleccionados como los realizados por Rondón *et al.* han informado una prevalencia en España de 25.7 %, ¹⁴ mientras que en países asiáticos como China y Corea las tasas de prevalencia son mucho menores, entre 7 y 10.9 %, respectivamente.^{18,19,20,21,22} Hamiza *et al.*, en una revisión sistemática, encontraron reactividad local en 26.5 % de los pacientes previamente considerados no alérgicos.²³ Se ha propuesto que factores como la temperatura, humedad, polución, niveles de aeroalérgenos y exposición a estos están en relación con tasas más altas.^{24,25} Hasta la fecha, en Latinoamérica no existen estudios que evalúen el comportamiento de este fenotipo de rinitis y su prevalencia.

La RAL parece afectar tanto a niños como adultos y ser más frecuente en mujeres de la tercera y cuarta década de la vida.^{24,26,27} Aunque hasta 36 % de los pacientes ha reportado inicio de los síntomas durante la niñez, se considera que la RAL es una entidad rara en los individuos menores de 20 años.^{28,29} La mayoría de los pacientes parece cursar con síntomas nasales persistentes y asociados con síntomas oculares hasta en 68 % de los casos y bronquiales en 30 %.^{17,26,27}

Fisiopatología

La prueba de provocación o reto nasal ha sido útil para evaluar la respuesta nasal a estímulos del ambiente y la respuesta inmunológica involucrada en

la RAL. En el moco nasal se lleva a cabo medición de proteínas o células de la respuesta Th2 y Th1 como IgEs, triptasa, eosinófilos y otras sustancias en pacientes con RAL, con lo cual se ha podido entender mejor la respuesta inmunológica que ocurre en la rinitis.¹⁷ López *et al.* observaron dos tipos de respuestas en pacientes con rinitis alérgica local: en un primer subgrupo de pacientes, denominados “respondedores inmediatos”, la liberación de triptasa se produjo en los primeros 15 minutos después de la prueba de provocación nasal; en un segundo grupo, denominado “respondedores duales”, la liberación de triptasa se observó a los 15 minutos, pero continuó de forma persistentemente elevada durante las primeras seis horas después del reto nasal. En el último grupo, los síntomas nasales fueron mucho más intensos durante la respuesta tardía.^{12,30}

Estudios moleculares han confirmado la expresión de genes de línea germinal y ARN mensajero en la cadena pesada épsilon en linfocitos B de mucosa nasal de pacientes con rinitis alérgica.^{17,31,32,33} Además, se pueden producir anticuerpos IgE locales específicos que reconocen alérgenos y potencialmente pueden desencadenar síntomas, incluso sin detección de IgEs circulante en pacientes con RAL previamente sensibilizados a ácaros del polvo y granos de polen.^{17,34}

La inflamación nasal tipo Th2 se ha confirmado mediante estudios de citometría de flujo del líquido de lavado nasal de pacientes con RNA después de la exposición al alérgeno. Rondón *et al.* documentaron aumento de los mastocitos, basófilos, eosinófilos, linfocitos T CD3+ y CD4+ después de la exposición al polen de gramíneas.³⁵ Adicionalmente, Kim *et al.* encontraron que las propiedades inmunomoduladoras son más prominentes en los pacientes con RAL y proponen que esto pudiera explicar en parte la ausencia de respuestas alérgicas sistémicas en estos pacientes, los cuales tienen concentraciones séricas de interleucina (IL)-10 y factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) más altas en relación con controles sanos ($p < 0.001$).³⁶

Sin embargo, la alta frecuencia de comorbilidades como conjuntivitis y asma en esos pacientes^{17,26,27} genera dudas sobre si este efecto inmunomodulador sistémico es en realidad efectivo, igualmente genera el interrogante de si las comorbilidades descritas en los pacientes con RAL son por la producción local de IgEs de diferentes órganos o si ocurren por un

alérgeno no identificado en las pruebas convencionales (figura 2).

Gelardi *et al.*³⁷ plantearon que la producción nasal de IgE puede representar una forma de respuesta inmune espontánea y un hallazgo poco específico, con base en un estudio en el que se evaluaron tres grupos de pacientes: con diagnóstico de rinitis alérgica, rinitis no alérgica y sujetos sanos. Encontraron producción de IgEs nasal en los tres grupos, incluyendo el de individuos sanos (50 %). Por lo tanto, la fisiopatología continúa sin ser entendida y se requieren más investigaciones para comprender los mecanismos exactos de la RAL en caso de que sea una entidad diferente a la RA.

Diagnóstico

El acercamiento diagnóstico mediante historia clínica y pruebas convencionales que se emplean en RA no resulta útil en los pacientes con RAL, en quienes la prueba de punción cutánea y los niveles de IgEs son negativos; en ellos, las pruebas de provocación nasal y la determinación de IgEs nasal son necesarias para establecer el diagnóstico.^{11,13,38,39,40} Carney *et al.* encontraron que cerca de dos terceras partes de los pacientes previamente diagnosticados con rinitis idiopática presentaban síntomas en las pruebas de provocación, principalmente en las realizadas con ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*).^{16,41} Rondón *et al.* encontraron que 54 % de 50 pacientes previamente diagnosticados con rinitis no alérgica persistente tenía pruebas de provocación nasal positivas.⁴² Hatem *et al.* realizaron un estudio prospectivo multicéntrico, en el cual incluyeron 1230 pacientes con rinitis crónica; encontraron que la prueba de provocación nasal puede identificar RAL en 84.6 % de los pacientes que tenían prueba de punción cutánea negativa y que previamente fueron considerados con RNA.⁴³

Las principales limitaciones dentro de este enfoque diagnóstico incluyen la baja sensibilidad de la prueba para la medición de IgEs en el lavado nasal (22 a 40 %)^{42,44,45,46,47} y la reproducibilidad de los resultados.^{37,48} La prueba de activación de basófilos parece ser otra opción para evaluar la presencia de IgEs; Gómez *et al.*³⁴ informaron que con esta prueba se pudo diagnosticar al menos 50 % de los casos de RAL por *Dermatophagoides pteronyssinus*, con valores predictivos positivos de 89 %, es decir, con mayor sensibilidad que la detección de IgE específica nasal.

Tratamiento y pronóstico

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, se ha observado que los pacientes con RNA pueden desarrollar RA hasta en 24 % de los casos y, de forma similar, 21 % de los pacientes con RAL pueden desarrollar RA en un periodo de siete años después del diagnóstico.^{26,49} Por consiguiente, surgen los siguientes interrogantes: ¿la RAL es el paso inicial para el desarrollo de RA?, ¿la RAL debe considerarse como un nuevo fenotipo con una historia natural independiente?

Recientemente, Rondón *et al.*,⁵⁰ en un seguimiento a 10 años de 194 pacientes con diagnóstico de RAL, encontraron que estos presentaron empeoramiento significativo de la enfermedad conforme el transcurso del tiempo, con síntomas más persistentes

(89 %, $p < 0,001$) y graves (42 %, $p < 0,001$) y aumento progresivo en la incidencia de asma ($p = 0,009$). La conversión a atopía sistémica solo ocurrió en cinco pacientes después de 10 años (3 %).

Finalmente, los esfuerzos para entender los mecanismos fisiopatológicos implicados y el comportamiento de este fenotipo de rinitis se traducen en el desarrollo de estrategias y tratamientos para impactar en la calidad de vida de los pacientes. Sin duda, una de estas alternativas terapéuticas es la inmunoterapia específica con alérgenos (IT). El primer ensayo controlado con placebo de IT subcutánea en RA incluyó a 36 pacientes con alergia a ácaros.⁵¹ Los pacientes fueron designados aleatoriamente para recibir tratamiento activo o placebo durante 24 meses;

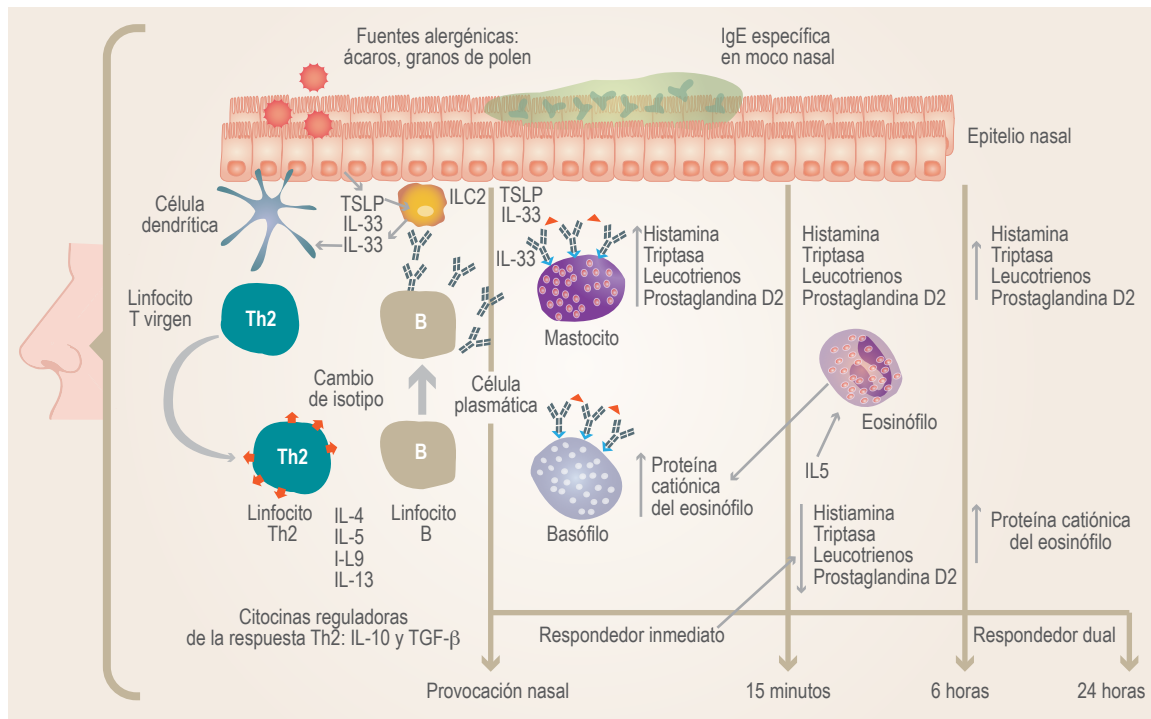


Figura 2. Respuesta inmunológica alérgica local. Se han realizado estudios clínicos en los que se llevan a cabo pruebas de provocación nasal, con posterior medición de IgE específica y de mediadores inflamatorios en muestras de moco nasal, los cuales se han encontrado elevados. También se ha realizado citometría con la que se han identificado células de inflamación alérgica. Los estudios han demostrado dos tipos de respuestas: 1. Inmediata: liberación de triptasa en los primeros 15 minutos, con normalización de los niveles a las seis horas. 2. Dual: liberación de triptasa en los primeros 15 minutos, con persistencia elevada durante las primeras seis horas y normalización 24 horas después del reto nasal. IgE = inmunoglobulina E, TSLP = linfopoyetina estromal tímica, ILC2 = célula linfoide innata tipo 2, IL-4 = interleucina 4, IL-5 = interleucina 5, IL-9 = interleucina 9, IL-10 = interleucina 10, TGF- β = factor de crecimiento transformante β , IL-13 = interleucina 13, IL-33 = interleucina 33.

los síntomas, las puntuaciones en medicación y los días libres de medicación fueron los desenlaces primarios. Con la IT se logró una mejoría significativa, después de 12 meses se observó negativización en las pruebas de provocación nasal y aumento de los niveles de IgG4 sérica, con buena tolerancia y sin reacciones adversas. Sin embargo, se requieren ensayos clínicos adicionales para considerar a la RAL una indicación de IT.

Conclusiones y expectativas para el futuro

Como se indicó anteriormente, la RAL es una entidad que está siendo estudiada y que se cuenta con pocos estudios que permitan establecer de forma certera la prevalencia de esta entidad. Además, es necesario conocer mejor su fisiopatología y su relación con la RA. En Colombia, actualmente no existen estudios que permitan establecer la prevalencia de este fenotipo de rinitis ni los principales alérgenos implicados.

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, GA2LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
2. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
3. Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(9):1139-1151. DOI: 10.1111/cea.12780
4. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Allergy*. 2009;64(1):123-148. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x
5. Kakli HA, Riley TD. Allergic rhinitis. *Prim Care*. 2016;43(3):465-475. DOI: 10.1016/j.pop.2016.04.009
6. Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizabal G, Córdoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: A study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(6):568-574. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61265-3
7. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondón 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(1):17. Disponible en: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-12-17>
8. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-836. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.591
9. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings PW, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: A PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474-494. DOI: 10.1111/all.12573
10. Settiple RA, Charnock DR. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol*. 2007;19:23-34.
11. Rondón C, Fernández J, López S, Campo P, Doña I, Torres MJ, et al. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):1005-1011. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.018
12. Rondón C, Canto G, López M. Local allergic rhinitis: A new entity, characterization and further studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(1):1-7. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328334f5fb
13. Rondón C, Campo P, Herrera R, Blanca-López N, Meléndez L, Canto G, et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1192-1197. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.012
14. Rondón C, Eguiluz-Gracia I, Campo P. Is the evidence of local allergic rhinitis growing? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(4):342-349. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000456

15. Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, Salas M, Plaza Serón C, Pérez N, et al. Local allergic rhinitis: implications for management. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(1):6-16. DOI: 10.1111/cea.13192
16. Carney AS, Powe DG, Huskisson RS, Jones NS. Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: More evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? *Clin Exp Allergy*. 2002;32(10):1436-1440. DOI: 10.1046/j.1365-2745.2002.01465.x
17. Campo P, Salas M, Blanca-López N, Rondón C. Local allergic rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):321-332. DOI: 10.1016/j.iac.2015.12.008
18. Shin YS, Jung C-G, Park H-S. Prevalence and clinical characteristics of local allergic rhinitis to house dust mites. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(1):10-15. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000413
19. Cheng KJ, Xu YY, Liu HY, Wang SQ. Serum eosinophil cationic protein level in Chinese subjects with nonallergic and local allergic rhinitis and its relation to the severity of disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(1):8-12. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3845
20. Jang TY, Kim YH. Nasal provocation test is useful for discriminating allergic, nonallergic, and local allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(4):e100-e104. DOI: 10.2500/ajra.2015.29.4214
21. Jung CG, Lee JH, Ban GY, Park HS, Shin YS. Prevalence and clinical characteristics of local allergic rhinitis to house dust mites. *Yonsei Med J*. 2017;58(5):1047-1050. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.5.1047
22. Tao XY, Ng CL, Chen D, Lin Z Bin, Wu SL, Liang MJ, et al. Clinical characteristics and allergen sensitization patterns of patients with local allergic rhinitis in Southern China. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(1-2):107-113. DOI: 10.1159/000485896
23. Hamizan AW, Rimmer J, Alvarado R, Sewell WA, Kalish L, Sacks R, et al. Positive allergen reaction in allergic and nonallergic rhinitis: A systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(9):868-877. DOI: 10.1002/alr.21988
24. Rondón C, Campo P, Galindo L, Blanca-López N, Cassinello MS, Rodríguez-Bada JL, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy*. 2012;67(10):1282-1288. DOI: 10.1111/all.12002
25. Altıntoprak N, Kar M, Bayar Muluk N, Oktemer T, Ipci K, Birdane L, et al. Update on local allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;87:105-109. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.06.008
26. Rondón C, Campo P, Zambonino MA, Blanca-López N, Torres MJ, Meléndez L, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1026-1031. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.034
27. Cruz-Niesvaara D, Rondón C, Almeida-Quintana L, Correa A, Castillo-Sainz R, Meléndez L, et al. Evidence of local allergic rhinitis in areas with high and permanent aeroallergens exposure. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):AB111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.547>
28. Ha EK, Na MS, Lee S, Baek H, Lee SJ, Sheen YH, et al. Prevalence and clinical characteristics of local allergic rhinitis in children sensitized to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;174(3-4):183-189. DOI: 10.1159/000481091
29. Buntarickpornpan P, Veskitkul J, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Tantilipikorn P, et al. The proportion of local allergic rhinitis to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(6):574-579. DOI: 10.1111/pai.12606
30. López S, Rondón C, Torres MJ, Campo P, Canto G, Fernández R, et al. Immediate and dual response to nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in local allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(7):1007-1014. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03492.x
31. Powe DG, Groot-Kormelink T, Sisson M, Blokhuis BJ, Kramer MF, Jones NS, et al. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1-3):139-145.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.025
32. Durham SR, Gould HJ, Thienes CP, Jacobson MR, Masuyama K, Rak S, et al. Expression of epsilon germ-line gene transcripts and mRNA for the epsilon heavy chain of IgE in nasal B cells and the effects of topical corticosteroid. *Eur J Immunol*. 1997;27(11):2899-2906. DOI: 10.1002/eji.1830271123
33. Khan DA. Allergic rhinitis with negative skin tests: Does it exist? *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(5):465-469. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3265

34. Gómez E, Campo P, Rondón C, Barrionuevo E, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(4):975-976. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.016
35. Rondón C, Doña I, López S, Campo P, Romero JJ, Torres MJ, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy.* 2008;63(10):1352-1358. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01695.x
36. Kim YH, Park CS, Jang TY. Immunologic properties and clinical features of local allergic rhinitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;41(1):51-57. DOI: 10.2310/7070.2011.110219
37. Gelardi M, Quaranta N, Passalacqua G. When sneezing indicates the cell type. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(5):393-398. DOI: 10.1002/alr.21119
38. Chang GU, Jang TY, Kim KS, Choi H, Kim YH. Nonspecific hyper-reactivity and localized allergy: Cause of discrepancy between skin prick and nasal provocation test. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150(2):194-200. DOI: 10.1177/0194599813514512
39. Augé J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo-Mozo P, Chaker A, et al. EEAACI Position Paper on the Standardization of Nasal Allergen Challenges. *Allergy.* 2018;73(8):1597-1608. DOI: 10.1111/all.13416
40. Pepper AN, Ledford DK. Nasal and ocular challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1570-1577. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.066
41. Bozek A, Ignasiak B, Kasperska-Zajac A, Scierski W, Grzanka A, Jarzab J. Local allergic rhinitis in elderly patients. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2015;114(3):199-202. DOI: 10.1016/j.anai.2014.12.013
42. Rondón C, Romero JJ, López S, Antúnez C, Martín-Casañez E, Torres MJ, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):899-905. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.006
43. Badran HS, Hussein A, Salah M, Lotfi WT. Identification and prevalence of allergic, nonallergic, and local allergic rhinitis patients in western area, Saudi Arabia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016;125(8):634-643. DOI: 10.1177/0003489416642785
44. Saricilar EC, Hamizan A, Alvarado R, Rimmer J, Sewell W, Tatersall J, et al. Optimizing protein harvest from nasal brushings for determining local allergy responses. 2018;32(4):244-251. DOI: 10.1177/1945892418777668
45. Meng Y, Lou H, Wang Y, Wang C, Zhang L. The use of specific immunoglobulin E in nasal secretions for the diagnosis of allergic rhinitis. *Laryngoscope.* 2018;128(9):E311-E315. DOI: 10.1002/lary.27120
46. Article O, Colavita L, Catalano N, Sposito G, Loddo S, Galletti B, et al. Local allergic rhinitis in pediatric patients: Is IgE dosage in nasal lavage fluid a useful diagnostic method in children? *Int J Mol Cell Med.* 2017;6(3):174-182. DOI: 10.22088/acadpub.BUMS.6.3.174
47. Campo P, Plaza-Serón MC, Eguiluz-Gracia I, Verge J, Galindo L, Barrionuevo E, et al. Direct intranasal application of the solid phase of ImmunoCAP® increases nasal specific immunoglobulin E detection in local allergic rhinitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(1):15-19. DOI: 10.1002/alr.22039
48. Clement PAR, Gordts F. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology.* 2005;43(3):169-179. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/7fd0/fbd4af963a15537283884f2bdad66d25135a.pdf>
49. Rondón C, Doña I, Torres MJ, Campo P, Blanca M. Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1098-102. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.02.018
50. Rondón C, Campo P, Eguiluz-Gracia I, Plaza C, Bogas G, Galindo P, et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: the results of a 10-year follow-up study. *Allergy.* 2018;73(2):470-478. DOI: 10.1111/all.13272
51. Rondón C, Campo P, Salas M, Aranda A, Molina A, González M, et al. Efficacy and safety of D. Pteronyssinus immunotherapy in local allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Allergy.* 2016;71(7):1057-1061. DOI: 10.1111/all.12889

Systematic review and meta-analysis as a support tools for research and clinical practice

La revisión sistemática y el metaanálisis como herramientas de apoyo para la clínica y la investigación

Miguel Ángel Villasís-Keever,¹ Mario Enrique Rendón-Macías,¹ Heladia García,¹ María Guadalupe Miranda-Novales,¹ Alberto Escamilla-Núñez¹

Abstract

Systematic reviews are secondary investigations that compile published results that have been obtained from studies involving human subjects. Meta-analysis is the term used to describe the carrying out of statistical analysis of the combination of the results of two or more original studies, which had to be selected from a systematic review. In this way, a meta-analysis cannot exist without a systematic review. Systematic reviews arise due to the exponential increase in the information; to provide all health personnel with a study that critically analyzes the results and discriminates those that may be useful in clinical practice. Systematic reviews are one of the fundamental tools in evidence-based medicine, in which two of the main steps refer to both the search and the critical analysis of the studies, which shall support medical decisions on aspects that are mainly related to diagnosis, treatment, or prognosis. On the other hand, systematic reviews have been essential for some time now when developing evidence-based clinical practice guidelines and they can be used to make decisions on health policies. The methodology for performing and interpreting systematic reviews and meta-analysis is described in this article.

Key words: Evidence-based medicine; Meta-analysis; Systematic review

Este artículo debe citarse como: Villasís-Keever MA, Rendón-Macías ME, García H, Miranda-Novales MG, Escamilla-Núñez A. La revisión sistemática y el metaanálisis como herramienta de apoyo para la clínica y la investigación. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):62-72

ORCID

Miguel Ángel Villasís-Keever, 0000-0002-8566-0811; Mario Enrique Rendón-Macías, 0000-0001-7310-6656; Heladia García, 0000-0003-0044-1095; María Guadalupe Miranda-Novales, 0000-0003-3262-2608; Alberto Escamilla-Núñez, 0000-0002-5629-7996

¹Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Correspondencia: Miguel Ángel Villasís-Keever.
miguel.villasis@gmail.com

Recibido: 2020-02-24
Aceptado: 2020-03-10
DOI: 10.29262/ram.v67i1.733



Resumen

Las revisiones sistemáticas son investigaciones secundarias que compilan los resultados publicados obtenidos a partir de estudios en seres humanos. El término metaanálisis es utilizado para describir el análisis estadístico de la combinación de los resultados de dos o más estudios originales, los cuales debieron ser seleccionados a partir de una revisión sistemática. De esta forma, no puede haber metaanálisis sin una revisión sistemática. Las revisiones sistemáticas surgen debido al incremento exponencial de la información, para facilitar un estudio que analice críticamente los resultados y discrimine los que puedan ser útiles en la práctica clínica. Las revisiones sistemáticas son una de las herramientas fundamentales en la medicina basada en evidencia, en la cual dos de los pasos principales se refieren a la búsqueda y lectura crítica de los estudios, que apoyarán las decisiones médicas sobre aspectos relacionados principalmente con el diagnóstico, tratamiento o pronóstico. Por otro lado, desde hace tiempo, las revisiones sistemáticas son imprescindibles al elaborar guías de práctica clínica basadas en evidencia y pueden ser utilizadas para tomar decisiones en políticas de salud. En este artículo se describe la metodología para la realización e interpretación de revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Palabras clave: Medicina basada en evidencia; Metaanálisis; Revisión sistemática

Abreviaturas y siglas

MBE, medicina basada en evidencias
OD, *odds ratio*

RR, riesgo relativo

Antecedentes

Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis se utilizan cada vez más para la toma de decisiones en medicina, tanto en el proceso diagnóstico-terapéutico de un paciente en particular, como para elaborar un proyecto de investigación o planear políticas de salud. Sin embargo, a pesar de que este tipo de investigación ya tiene varias décadas, su utilización no está ampliamente difundida, probablemente por el desconocimiento de sus alcances, ventajas y confiabilidad.^{1,2}

Existen diferentes definiciones para las *revisiones sistemáticas*; una de las más aceptadas es “revisión que ha sido preparada mediante un proceso sistemático para minimizar los sesgos y los errores aleatorios, lo cual se documenta en la sección de material y métodos”, cuyos autores son Ian Chalmers y Douglas Altman (dos de los principales pioneros). En esta definición se da a entender que una revisión sistemática es un proyecto de investigación, en el cual se incluyen los estudios primarios u originales de un mismo tema.^{3,4} Las revisiones sistemáticas son investigaciones secundarias, dado que compilan los

resultados publicados que se obtuvieron a partir de estudios en seres humanos.

Por su parte, *metaanálisis* es el término utilizado para describir el análisis estadístico de la combinación de los resultados de dos o más estudios originales; estos últimos, debieron ser seleccionados a partir de una revisión sistemática. De esta forma, todo metaanálisis constituye una revisión sistemática en sí mismo; en otras palabras, no puede haber metaanálisis sin una revisión sistemática.

Es conveniente mencionar que, en un inicio, las revisiones sistemáticas y metaanálisis se enfocaron en ensayos clínicos controlados para determinar la efectividad y seguridad de intervenciones terapéuticas (tales como medicamentos, cirugías o cambios en estilo de vida). Con el paso del tiempo, este tipo de investigación ha ampliado su espectro, por lo que cada vez más se publican revisiones sistemáticas de estudios observacionales, tanto para establecer las causas o factores de riesgo de las enfermedades, como para estimar el pronóstico de las enfermedades o evaluar las herramientas utilizadas en el diagnóstico.⁴

¿Por qué surgieron las revisiones sistemáticas/metaanálisis?

Las revisiones sistemáticas surgieron por diferentes las razones, las tres principales son:

- *Incremento exponencial de la información.* Todos los días aumenta el número de estudios de investigación que se publican, lo cual hace necesario disponer de documentos en los que se sintetice, ordenadamente y bajo un criterio científico, el estado del conocimiento sobre un tema específico.
- *Capacidad para el análisis crítico de la investigación publicada.* No todo el personal de salud está capacitado para analizar críticamente los estudios de investigación, a fin de discriminar los que puedan ser útiles en la práctica clínica, o bien, para identificar si la calidad es apropiada para sustentar las conclusiones. Quienes realizan revisiones sistemáticas deben ser expertos en la evaluación de la calidad de las investigaciones.
- *Aumentar el tamaño de muestra.* Al sumar los resultados de varias investigaciones iguales o muy similares, aumenta el número de participantes. En un número importante de estudios, al no comprobar fehacientemente las hipótesis, se argumenta que para alcanzar los resultados deseados “se requieren más estudios...”, o bien “un tamaño de muestra mayor...” Cuando se realiza un metaanálisis, se está en posibilidad de recrear un estudio con mayor número de participantes, para poder comprobar dichas hipótesis.

Tipos de revisiones

A pesar de las décadas que han pasado desde las primeras revisiones sistemáticas, aún existe confusión en los términos. Por este motivo, es necesario señalar que no todos los artículos de revisión corresponden a este tipo de investigación.

Al menos se deben distinguir dos tipos de artículos de revisión: las revisiones narrativas y las sistemáticas. Las revisiones narrativas son documentos que se publican en la mayoría de las revistas de circulación periódica, describen un tema en particular, pero su integración no sigue un orden. Por ejemplo, hay revisiones narrativas similares a un capítulo de un libro, en las que se pueden exponer aspectos históricos de un padecimiento, su epidemiología, datos clínicos, el curso de la enfermedad, así como

el proceso para llegar al diagnóstico, o bien, a las recomendaciones terapéuticas.⁵ Por el contrario, el enfoque es muy específico en las revisiones sistemáticas, en las cuales se resume el estado del arte de la investigación sobre el tratamiento, el diagnóstico, los factores de riesgo o el pronóstico de una enfermedad en particular.⁶

Además, hay diferencias en cuanto a la selección de los artículos que apoyan las afirmaciones de los autores. En las revisiones narrativas no existe un proceso para decidir cuáles se incluyen; de ahí que se considera que estos artículos apoyan las propuestas de los autores, dado que están acordes con lo descrito en el texto y no sobre todo lo que ha sido publicado del tema. Por ejemplo, no es raro encontrar revisiones narrativas en las cuales el o los autores han realizado con anterioridad investigaciones sobre un fármaco en particular, por lo que posiblemente la información que contiene el artículo estará centrada en los hallazgos que ellos mismos han publicado, a pesar de la existencia de otros estudios con resultados similares o diferentes; en las revisiones sistemáticas, en vista de que se localizan todos los estudios disponibles sobre el tema en la literatura mundial, se pueden incluir investigaciones que están a favor y en contra de la efectividad del fármaco.

Aunado a lo anterior, una revisión sistemática puede agregar estudios de la llamada literatura gris, es decir, resultados de investigaciones no publicados en revistas médicas de circulación periódica, como las tesis o los trabajos presentados en congresos o reuniones científicas.

Proceso para llevar a cabo revisiones sistemáticas

Como toda investigación, para llevar a cabo cualquier revisión sistemática es necesario iniciar con la elaboración de un protocolo. En dicho protocolo se debe describir el proceso para efectuar cada una de las fases y actividades (figura 1).

Elaboración de la pregunta

El primer paso es enfocar el estudio a una pregunta única y contestable, a partir de la cual se establece el alcance del estudio.^{5,7,8} La revisión sistemática será más sencilla de realizar entre más específica sea la pregunta. En general se recomienda utilizar el acrónimo PICO para la construcción de la pregunta, en la cual se incluirán los cuatro componentes principales:



Figura 1. Proceso para la elaboración de una revisión sistemática.

P = Población de estudio. Es muy conveniente circunscribir las características de los participantes, como puede ser la edad (adultos, niños o ancianos) o el sexo. Por supuesto, no debe faltar la enfermedad por estudiar y, si fuera necesario, particularizar algún grado, estadio o complicación.

I = Intervención por evaluar. Será diferente si la revisión se enfoca al tratamiento (se debe especificar el fármaco), diagnóstico (puede ser un estudio de laboratorio o de gabinete) o los factores de riesgo o pronóstico.

C = Comparación de la intervención. Se establecen posibles opciones para comparar la intervención, por ejemplo, un tratamiento puede compararse con un placebo u otro fármaco. En los procedimientos diagnósticos, la comparación es con otro método (tomografía en comparación con imagen de resonancia magnética).

O = Outcome measures. Existen diferentes resultados del efecto de la intervención. Por ejemplo, si se trata de un tratamiento, los resultados por evaluar pueden ser la curación, la prevención de complicaciones o los efectos adversos. En los estudios de diagnóstico se deberá especificar la capacidad de las pruebas en evaluación para confirmar (sensibilidad) o descartar (especificidad) la enfermedad en estudio.

Con estos cuatro elementos, la idea es construir una pregunta específica que ayude a resolver un problema particular. Por ejemplo, no es igual la siguiente pregunta general: ¿son efectivos los probióticos

para tratar el eccema?, que cuando se utiliza el acrónimo PICO: en niños con eccema grave (P), ¿qué tan efectivos son los probióticos (I) en comparación con placebo (C) para mejorar la calidad de vida (O)?

Búsqueda de los artículos

Tras definir la pregunta de investigación se iniciará la búsqueda de los estudios originales para contestarla. En esta fase se toma en cuenta cada uno de los elementos del acrónimo PICO, además de los diseños más apropiados para el tipo de pregunta (por ejemplo, los ensayos clínicos controlados son los mejores estudios para la evaluación de tratamientos). La búsqueda se realizará en las bases de datos electrónicas que concentran las revistas médico-científicas. Aunque existen otras, las tres bases de datos más importantes son Medline, EMBASE y la Biblioteca Cochrane (Cochrane Library), las cuales están disponibles en Internet.

Para ser más eficiente la búsqueda de los estudios, es necesario utilizar los términos o palabras clave particulares en cada una de las bases de datos; por ejemplo, para Medline corresponden los términos MeSH (*medical subheadings*). Asimismo, es importante que para conectar los términos se usen los operadores booleanos (AND, OR, NOT, ya que las bases mencionadas están en inglés). Para facilitar este proceso se dispone de metodologías probadas que tienen la más alta sensibilidad para la localización de los estudios que resolverán la pregunta de investigación.^{7,8} Es importante recordar que en estas bases de datos solamente se dispone de títulos y resúmenes de los estudios.

Selección de los estudios

Análisis de títulos y resúmenes

Una vez que se tiene el total de los títulos y resúmenes obtenidos de las bases de datos electrónicas, el paso que sigue es leerlos y determinar cuáles son los artículos que cumplen con los criterios de selección. Así, para esta fase es necesario haber definido previamente que los estudios por incluir deberán estar directamente relacionados con la pregunta de investigación y que se hayan realizado con el mejor diseño de estudio de acuerdo con su propósito (tratamiento, diagnóstico, pronóstico, etcétera).⁹ Además, se debe considerar el idioma de las publicaciones; la mejor revisión será la que no tenga restricción; sin embargo, al menos deberán seleccionarse estudios publicados en inglés, dado que, en la actualidad, la mayor parte de la producción médico-científica en el mundo se publica en ese idioma.

Para llevar a cabo una buena revisión sistemática, la selección de los estudios mediante la lectura de títulos y resúmenes deberá ser por pares. Es decir, dos o más investigadores participarán para seleccionar los estudios que cumplan con los criterios de selección. Si hay claridad en los criterios, entonces ambos investigadores coincidirán en incluirlos o excluirlos; en casos de discrepancia, ambos investigadores pueden discutir y llegar a una decisión consensuada o solicitar la opinión de un tercer investigador.^{2,7,8}

Análisis de artículos en extenso

Después de haber seleccionado los estudios, a partir de los títulos y resúmenes, se procederá a conseguir los artículos completos. A diferencia del paso previo, al leer la publicación completa se puede determinar con certeza que la información descrita es suficiente y apropiada para responder la pregunta de investigación, a fin de ser incorporada en la revisión sistemática. Por ejemplo, en revisiones sistemáticas en las que se pretende evaluar algún tratamiento, en el apartado de material y métodos se deberá verificar que el estudio sea original (no una revisión), que corresponda a un ensayo clínico controlado y aleatorizado, que los pacientes incluidos en dichos estudios tengan las características descritas en la pregunta de investigación y que en los resultados se describan los desenlaces deseados. Cuando alguno de los estudios no cumpla con uno o más de estos elementos, entonces deberá ser excluido.

Es esencial que la evaluación de los estudios completos sea por al menos dos revisores, quienes de manera independiente decidirán cuáles cumplen los criterios de selección. La forma de dirimir las discrepancias entre los investigadores será revisando nuevamente que el estudio cumpla con los requisitos mencionados.

Extracción de los datos

En esta fase se pretende obtener la información necesaria para contestar la pregunta de investigación a partir de los artículos en extenso que cumplen con los criterios de selección. Los datos que se extraen de cada uno de los estudios conformarán el análisis para el reporte final.¹⁰

Para ser más práctico, se diseñan hojas específicas de recolección, en las que se incluyen los datos de cada variable de interés, tanto las de resultado como las independientes y universales.¹¹ En esos formatos se registran los diferentes datos, por ejemplo, el lugar donde se realizó el estudio, las características de los pacientes (edad, sexo, criterios de selección, definiciones utilizadas, número de participantes, entre otras), la intervención realizada (en estudios de fármacos se debe especificar dosis, vías de administración, tiempo de duración de la intervención, cointervenciones, etcétera) y, por supuesto, los resultados obtenidos.

En esta fase también se recomienda que la extracción de los datos y el llenado de los formatos se realice por pares, como ha sido mencionado en los pasos anteriores.⁷

Calidad de los estudios incluidos

El análisis de la calidad de los estudios incluidos es un aspecto relevante en toda revisión sistemática. El análisis crítico de cada artículo original es determinante para la interpretación de los resultados. Cuando hay fallas en la metodología, los resultados no serán tan confiables que cuando los estudios estuvieron bien realizados. Desde hace años existen criterios o escalas validadas que ayudan a identificar los estudios que fueron ejecutados óptimamente. En la actualidad, la herramienta para la evaluación del riesgo de sesgos (*risk-of-bias tool*) es la que utiliza la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos.¹²

Como en las fases previas, la evaluación de la calidad también se debe realizar por pares.

Presentación de los resultados de una revisión sistemática

Para determinar la manera como se describirán los resultados, primero es necesario establecer si los diferentes estudios incluidos son similares entre sí, para lo cual se analiza cada uno y se contrasta con el resto, verificando los criterios de selección de los pacientes, cómo fueron realizadas las intervenciones y cómo los autores presentan las variables de resultado.¹⁰ Si existen diferencias en estos tres aspectos, entonces la redacción de los resultados de la revisión solo será cualitativa, es decir, el reporte final solamente se basará en la descripción de las características de cada estudio incluido, lo cual puede ser en texto o en cuadros.³

Por otro lado, cuando los estudios son muy semejantes, es decir, son homogéneos, se está en posibilidad de realizar un metaanálisis, el cual combina los datos de una o más variables de resultado de dos o más estudios. Sin embargo, es necesario que las variables hayan sido medidas de igual forma en cada estudio incluido. Si se trata de evaluar el efecto terapéutico de un fármaco para asma, no es posible hacer metaanálisis con un estudio que evaluó la eficacia por el número de disparos al día de un inhalador y otro que valoró las cifras del volumen espiratorio forzado en un segundo.

El reporte final debe ser redactado de manera objetiva y neutral, con base en los hallazgos encontrados, a fin de que los lectores tomen sus propias decisiones.⁸ Asimismo, no es raro que en las revisiones sistemáticas no se encuentre evidencia suficiente para llegar a conclusiones sólidas; esto ocurre por diferentes razones, las más frecuentes son la mala calidad de los estudios, el número reducido de pacientes o que los estudios disponibles no han mostrado beneficios clínicamente relevantes.

Metaanálisis

Como se señaló, un metaanálisis es la combinación de los resultados de dos o más estudios, es decir, mediante un análisis estadístico se “suman” los hallazgos de diferentes investigaciones, asumiendo que el nuevo resultado equivale a un solo estudio, pero con una muestra mucho mayor. Este nuevo resultado puede ayudar a disponer de una conclusión más confiable (mayor poder), particularmente cuando en esas investigaciones el tamaño de muestra ha sido insuficiente.^{8,10,13}

Existen diferentes tipos de metaanálisis, que principalmente dependen de la escala de medición de los datos reportados en los estudios originales. Cuando los datos son cuantitativos, el metaanálisis podrá ser llevado a cabo por diferencia ponderada de promedios o por la diferencia estandarizada de promedios. En el caso de las variables cualitativas será mediante riesgo relativo (RR), razón de momios (RM) y diferencia de riesgos.^{10,14}

Además, existen dos modelos de metaanálisis: de efectos fijos y de efectos aleatorios. En el primero se asume que los estudios incluidos estiman un mismo valor “verdadero” del efecto y que las diferencias entre ellos se deben al azar. Mientras que en el segundo se asume que los estudios incluidos solamente son muestras aleatorias de un “universo de estudios”, y que sus resultados están posicionados aleatoriamente alrededor un mismo valor central.

La representación gráfica de los metaanálisis ayuda a mejorar la interpretación de los resultados; el gráfico más común es la gráfica de árbol (*forest plot*), en el cual se presentan de manera individual los resultados de cada estudio incluido y el resultado global (figura 2).

Gráfico de bosque

La figura 3 corresponde a un esquema para entender cada una de las partes de un gráfico de bosque.^{15,16,17} Para facilitar la lectura, es necesario correlacionar el texto descrito a continuación con los números presentados en el esquema:

1. Lea el título de la gráfica y busque cuál es el estimador graficado respecto a la pregunta de investigación; por ejemplo, para estudios de causalidad o pronóstico, los estimadores suelen ser RM o RR; para un estudio de prueba diagnóstica, sensibilidad, especificidad; para un metaanálisis de tratamiento con variables cuantitativas, diferencia ponderada de promedios
2. Reconozca la escala utilizada (aritmética, logarítmica, etcétera), ubicada en la línea de las abscisas en la parte más inferior, y cuál es el valor estadístico de nulidad o nulo (“valor 1” para RR y RM y “valor cero” para diferencias de promedios). Al calce del eje, generalmente se anota el área a favor y el área en contra de efecto estudiado (por ejemplo, si un fármaco es o no efectivo).

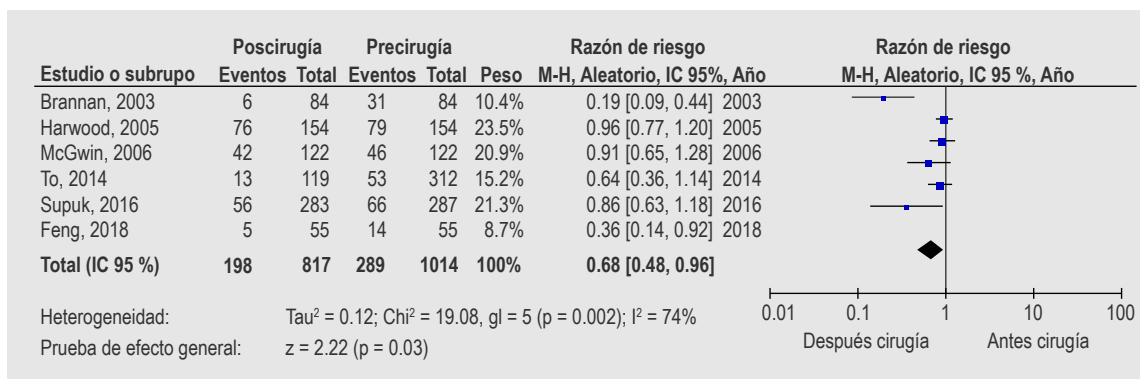


Figura 2. Gráfico de bosque (*forest plot*) de metaanálisis de efectos aleatorios con variables cualitativas, utilizando riesgo relativo como medida de magnitud de efecto.

- Analice el resultado individual de cada estudio incluido. La información se resume con una línea horizontal que señala el intervalo de confianza a 95 % (IC 95 %) de la variabilidad del estimado buscado, el cual es la figura cuadrada localizada al centro del intervalo. Si el IC 95 % no incluye al valor nulo (en este ejemplo, RR = 1.0) al observar la gráfica, se infiere que hubo diferencia estadística significativa. Entre más alejado esté el límite del intervalo del valor nulo, el efecto será mayor. Además, al comparar los IC 95 % entre los diferentes estudios, el o los que se observen con los intervalos más pequeños, serán los que aporten más (tendrán más peso que el resto) al metaanálisis.
- Analice la tendencia de los estudios incluidos en el metaanálisis. Cuando los estimadores y los IC 95 % en la mayor parte de los estudios se dirigen hacia un mismo lado (pero lejos del valor nulo), se habla de consistencia en los resultados (conocida también como *homogeneidad*). Si todos están hacia un mismo lado, la homogeneidad es de 100 %, pero existirá heterogeneidad cuando algunos se encuentran hacia diferentes lados. Los resultados de los metaanálisis con mayor grado de homogeneidad serán los más creíbles.
- Localice en la gráfica el modelo estadístico usado para el metaanálisis. Los metaanálisis más confiables son los que tienen una buena homogeneidad (> 60 %), lo cual se determina con pruebas estadísticas; I² es una de las más usadas, pero también existen Q de Cochran y χ^2 . Existen diferentes razones para la falta de homogeneidad (también llamada heterogeneidad), como el número de participantes en los estudios primarios y los problemas metodológicos. Aunque hay otros fundamentos, en general los metaanálisis de efectos fijos se usan cuando hay homogeneidad y los metaanálisis de efectos aleatorios en caso de heterogeneidad.
- Finalmente, analice la figura de resumen del resultado o “diamante”, localizado en la parte inferior por arriba de la línea de las abscisas (escala). Esta figura fue tomada del diamante de los naipes por tener dos ángulos centrales y dos laterales. Al unir los ángulos centrales con una línea vertical se determina el valor de resumen, es decir, la suma de todos los estudios evaluados. La unión de los ángulos laterales con una línea horizontal mostrará la variabilidad o el IC 95 %. Entre más corto sea (diamante delgado), traduce un estimado muy preciso (poca variabilidad). Si el diamante en su diámetro lateral no incluye al valor nulo, se afirma que existe significación estadística. En los casos en los que el diamante esté más lejos del umbral clínico, se puede aseverar que el resultado parece muy contundente, a favor de la opción donde se encuentra el diamante. Si el diamante se localiza entre el valor nulo y el umbral, podría decirse “que, aunque el resultado es estadísticamente significativo, su impacto clínico será de poca magnitud”.

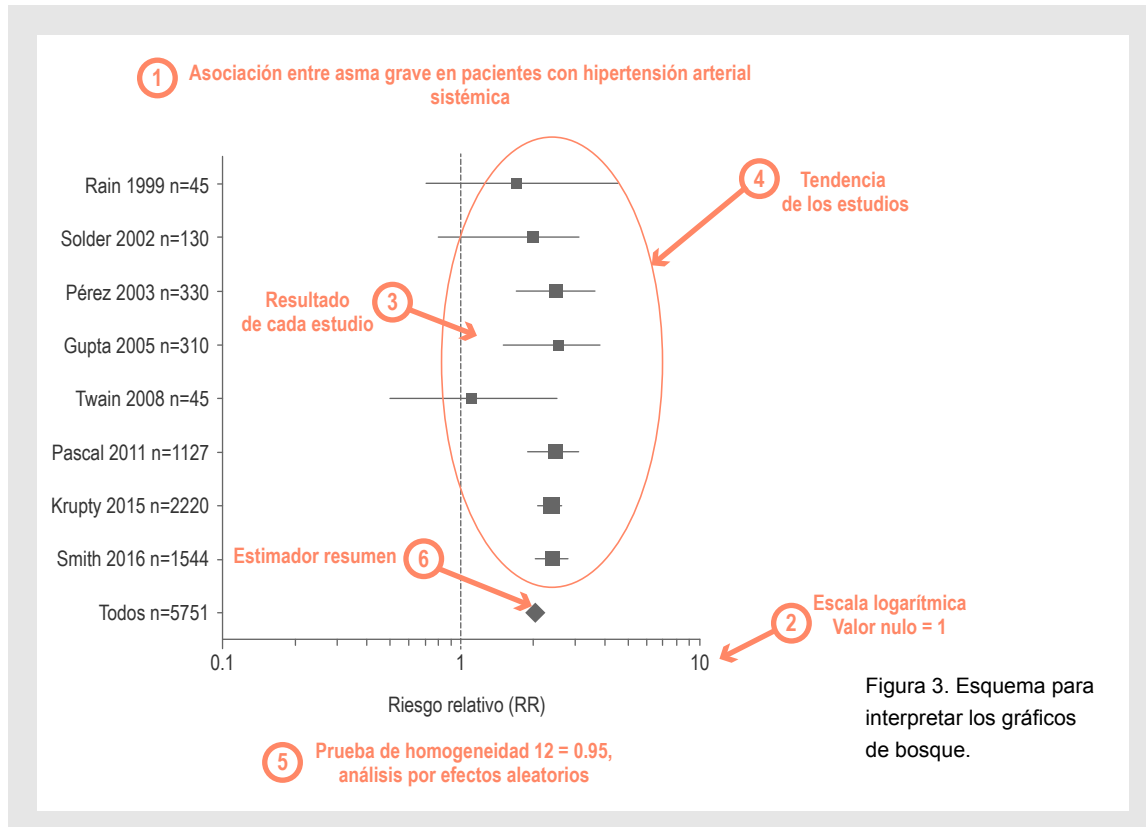


Figura 3. Esquema para interpretar los gráficos de bosque.

Gráfica de embudo o *funnel plot*

Este gráfico fue diseñado para estimar si existe sesgo de publicación; se espera que todo metaanálisis se realice con todas las investigaciones posibles respecto al tema que se está estudiando; cuando esto no sucede así, entonces puede existir este tipo de sesgo.^{18,19}

Para facilitar la interpretación de esta gráfica, correlacione el texto descrito a continuación con los números presentados en la figura 4:

1. Identifique la unidad de medición del estimado en la abscisa (en este esquema corresponde al RR); este eje puede estar graduado en escala aritmética o logarítmica.
2. Identifique el error típico o estándar (que puede ser en escala aritmética o logarítmica) en la ordenada de cada estudio.
3. Observe que cada estudio está representado con un punto localizado, según su valor estimado y error típico. Los estudios con pocos pacien-

tes tendrán errores típicos más grandes y, por lo tanto, los puntos se encontrarán más abajo en la escala de la ordenada; en los estudios con grandes poblaciones, se localizarán más arriba. En un metaanálisis es muy frecuente que exista un mayor número de estudios con pocos participantes, por lo que habrá alta variabilidad del estimador, así como menor número de estudios con muchos pacientes y, por lo tanto, baja variabilidad del estimado.

4. Analice el triángulo isósceles dibujado, con una base que abarca todos los estudios con pocos pacientes; el vértice corresponde al estudio con más pacientes.
5. Si el triángulo es asimétrico (no isósceles), el lado donde falten puntos indicaría estudios que no fueron considerados, o bien, que no han sido publicados; si el gráfico se presenta de esta forma, entonces es posible que exista sesgo de publicación. Para determinar la simetría del triángulo se utiliza la prueba de Egger.^{17,19}

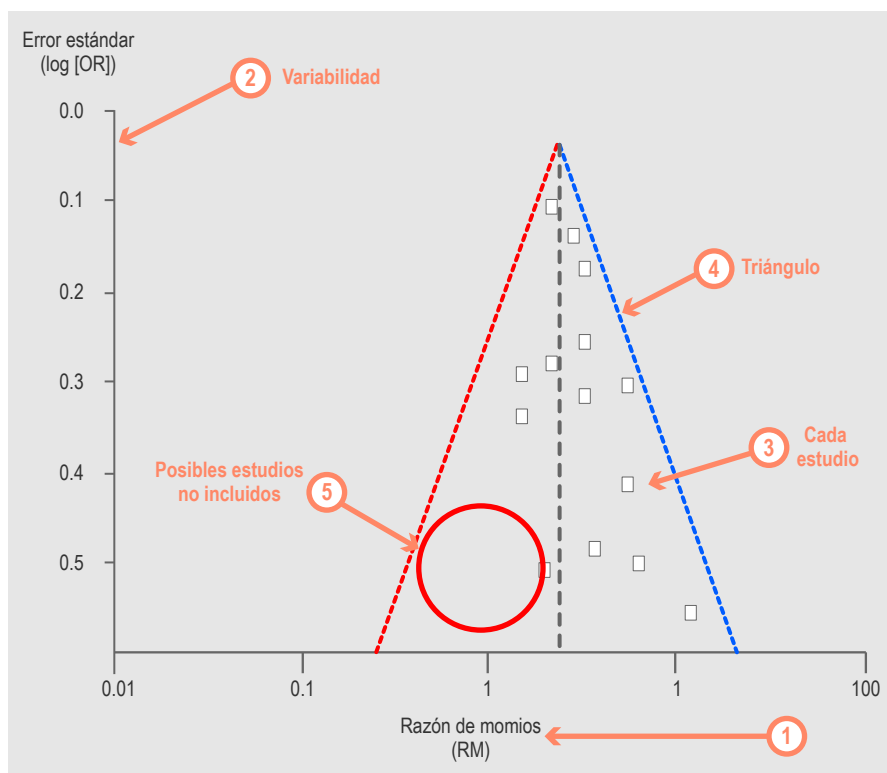


Figura 4. Esquema para interpretar gráficos de embudo (funnel-plots).

Calidad de las revisiones sistemáticas

Como todos los procesos de la investigación, las revisiones sistemáticas pueden tener problemas durante su ejecución. Se han desarrollado instrumentos de evaluación a fin de identificar si la revisión tuvo una buena realización. Estos instrumentos pueden ser escalas, que se basan en el análisis crítico de cada fase de la elaboración de una revisión sistemática. Asimismo, en los últimos años, los autores de revisiones sistemáticas siguen pautas estándar para su publicación, como QUORUM y PRISMA.^{3,4,20,21} Un esquema común para presentar la selección de los estudios se presenta en la figura 5.

Es conveniente señalar que Colaboración Cochrane es la organización más importante en cuanto a la metodología para realizar revisiones sistemáticas, ya que continuamente está evaluando los procesos para lograr que este tipo de investigación tenga la mayor calidad. De esta forma, una revisión sistemática/metaanálisis elaborada y publicada en Cochrane Library tiene la garantía de haber sido elaborada con los estándares más rigurosos. Además, debido a que es una organización sin fines de lucro,

los resultados de estas investigaciones no están influidos por aspectos económicos o políticos (<https://www.cochranelibrary.com>).

Usos de las revisiones sistemáticas

Las revisiones sistemáticas son herramientas fundamentales de la medicina basada en evidencias (MBE).^{8,22,23} Como se sabe, dos de los pasos principales de la MBE se refieren a la búsqueda y la lectura crítica de los estudios que apoyarán las decisiones médicas sobre aspectos relacionados principalmente con el diagnóstico, tratamiento o pronóstico. La ventaja de leer este tipo de investigación es que los lectores en lugar de varios estudios originales sobre un mismo tema tienen la posibilidad de leer solamente uno, donde se compilan, analizan críticamente y se sintetizan los hallazgos de esas investigaciones.⁵

Por otro lado, desde hace tiempo las revisiones sistemáticas son imprescindibles al elaborar guías de práctica clínica basadas en evidencias. En estas guías, las recomendaciones se fundamentan en los resultados de los estudios con mejor calidad; en la jerarquía de los niveles de evidencia, las revisiones

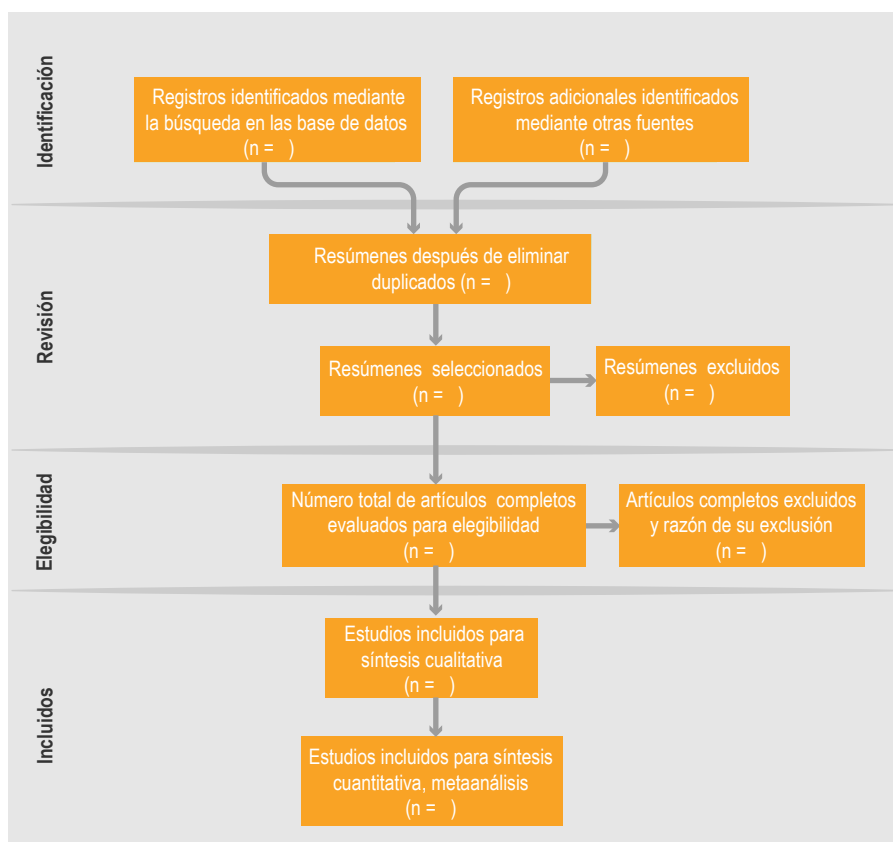


Figura 5. Esquema PRISMA para mostrar el proceso de la selección de estudios en una revisión sistemática.

sistemáticas y metaanálisis están en el punto más alto. Otro uso de las revisiones sistemáticas/metaanálisis es en políticas de salud; por ejemplo, para adicionar nuevos fármacos para alguna enfermedad, para un hospital o sistema de salud, los directivos

toman en cuenta todas alternativas terapéuticas disponibles, con base en los resultados de efectividad clínica y los costos. De esta forma, los expertos en economía de la salud seleccionarán los más costo-efectivos.⁵

Referencias

1. Villasís-Keever MA. Medicina basada en la evidencia. En: Novales J, editor. Medicina interna pediátrica. México: McGraw-Hill; 2000.
2. Villasís-Keever MÁ, Rendón-Macías ME, Medina-Campos RH. Systematic reviews and meta-analysis in aging research. En: García-Peña C, Gutiérrez-Robledo L, Pérez-Zepeda M, editores. Aging research-methodological issues. Suiza: Springer; 2018.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: The QUOROM statement. Quality of Reporting of meta-analyses. Lancet. 1999;354(9193):1896-1900. DOI: 10.1016/s0140-6736(99)04149-5
5. Klassen TP, Jadad AR, Moher D. Guides for reading and interpreting systematic reviews: I. Getting started. Arch Pediatr Adolesc Med. 1998;152(7):700-704. DOI:10.1001/archpedi.152.7.700

6. Ferreira-González I, Urrutia G, Alonso-Coello P. Systematic reviews and meta-analysis: Scientific rationale and interpretation. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(8):688-696. DOI: 10.1016/j.recesp.2011.03.029
7. Jadad AR, Moher D, Klassen TP. Guides for reading and interpreting systematic reviews: II. How did the authors find the studies and assess their quality? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152(8):812-817. DOI: 10.1001/archpedi.152.8.812
8. Murad MH, Montori VM, Ioannidis JP, Jaeschke R, Devereaux PJ, Prasad K, et al. How to read a systematic review and meta-analysis and apply the results to patient care: Users' guides to the medical literature. *JAMA.* 2014;312(2):171-179. DOI: 10.1001/jama.2014.5559
9. Villasís-Keever MÁ, Miranda-Novales MG. El protocolo de investigación II: los diseños de estudio para investigación clínica. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(1):80-90. DOI: 10.29262/ram.v63i1.163
10. Moher D, Jadad AR, Klassen TP. Guides for reading and interpreting systematic reviews: III. How did the authors synthesize the data and make their conclusions? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152(9):915-920. DOI: 10.1001/archpedi.152.9.915
11. Villasís-Keever MÁ, Miranda-Novales MG. El protocolo de investigación IV: las variables de estudio. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(3):303-310. DOI: 10.29262/ram.v63i3.199
12. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011; 343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
13. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008-2012. DOI: 10.1001/jama.283.15.2008
14. Thompson SG, Pocock SJ. Can meta-analyses be trusted? *Lancet.* 1991;338(8775):1127-1130. DOI: 10.1016/0140-6736(91)91975-z
15. Bax L, Ikeda N, Fukui N, Yaju Y, Tsuruta H, Moons K. More than numbers: The power of graphs in meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2009;169(2):249-255. DOI: 10.1093/aje/kwn340
16. Kiran A, Pérez-Crespillo A, Rahimi K. Graphic and statistics for cariology: Data visualisation for meta-analysis. *Heart.* 2017;103(1):19-23. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309685
17. Sterne JAC, Gavahhan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: Power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(11):1119-1129. DOI: 10.1016/s0895-4356(00)00242-0
18. Lagan D, Higgins JPT, Gregory W, Sutton AJ. Graphical augmentations to the funnel plot assess the impact of additional evidence on a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(5):511-519. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.10.009
19. Sedgwick P. Meta-analyses: How to read a funnel plot. *BMJ.* 2013;346: f1342. DOI: 10.1136/bmj.f1342
20. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1. DOI: 10.1186/2046-4053-4-1
21. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;349:g7647. DOI: 10.1136/bmj.g7647
22. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: Synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997;126(5):376-380. DOI: 10.7326/0003-4819-126-5-199703010-00006
23. Sackett DL. Applying overviews and meta-analyses at the bedside. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(1):61-66. DOI: 10.1016/0895-4356(94)00085-5

Anaphylaxis caused by dermal exposure with cow's milk in an adult with food allergy. A case report

Anafilaxia por contacto con leche en un adulto con alergia alimentaria. Reporte de caso

Blanca María Morfín-Maciel,¹ Blanca María Castillo-Morfín¹

Abstract

Background: Allergy to cow's milk proteins is the most frequent food allergy and its prevalence has increased in the last decade. Although most patients have symptoms after the intake of dairy milk, other routes of sensitization through skin and mucous membranes have been described.

Case report: A 31-year-old male patient who is a professional chef and started with oropharyngeal symptoms after the intake of milk. Since he tolerated other dairy products, he did not suppress them from his diet. However, the clinical picture progressed and cutaneous symptoms were added; finally, anaphylaxis occurred by contact with bread dough that contained butter and milk. The patient was treated in the emergency department, where an increase in serum tryptase was verified. Skin prick tests and serological tests were positive for milk and its fractions.

Conclusion: Reports of anaphylaxis caused by dermal contact with cow's milk are very scarce and they have been reported only in children. We believe that repeated food handling could favor cutaneous sensitization in adults with a personal history of atopy.

Key words: Cow's milk allergy; Anaphylaxis; Adult; Skin sensitization; Tryptase

Este artículo debe citarse como: Morfín-Maciel BM, Castillo-Morfín BM. Anafilaxia por contacto con leche en un adulto con alergia alimentaria. Reporte de caso. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):73-78

ORCID

Blanca María Morfín-Maciel, 0000-0003-2359-3614; Blanca María Castillo-Morfín, 0000-0002-3002-9117

¹Hospital San Ángel Inn Chapultepec, Ciudad de México, México

Correspondencia:

Blanca María Morfín-Maciel. blancamorfin@hotmail.com

Recibido: 2019-08-31

Aceptado: 2020-01-07

DOI: 10.29262/ram.v67i1.669



Resumen

Antecedentes: La alergia a proteínas de leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente y su prevalencia se ha incrementado en la última década. Aunque la mayoría de los pacientes presenta síntomas por ingestión, se ha descrito sensibilización cutánea y de mucosas.

Caso clínico: Hombre de 31 años, chef de profesión, en quien se iniciaron síntomas orofaríngeos después de la ingesta de leche. No suprimió de su dieta otros productos lácteos que toleraba en ese momento, sin embargo, los cuadros alérgicos fueron progresando y se añadieron manifestaciones cutáneas; finalmente presentó anafilaxia por contacto con masa de pan que contenía mantequilla y leche. El paciente fue atendido en urgencias, donde se comprobó la elevación de la triptasa sérica. Las pruebas cutáneas y serológicas resultaron positivas para leche y sus derivados.

Conclusión: La anafilaxia por contacto con leche es infrecuente y solo se ha informado en niños. Consideramos que la manipulación repetida de alimentos pudiera favorecer la sensibilización cutánea en adultos con historia personal de atopia.

Palabras clave: Alergia a la leche de vaca; Anafilaxia; Adulto; Sensibilización cutánea; Triptasa

Abreviaturas y siglas

APLV, alergia a proteínas de leche de vaca

SDS-PAGE, gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico

Antecedentes

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más frecuente y su prevalencia se ha incrementado en la última década. Aunque la percepción de alergia alimentaria es elevada, con prueba de reto confirmada, se estima una incidencia de 2 a 8 % en la población pediátrica y de 1 a 2 % en la adulta.¹

La alergia alimentaria está dada por una respuesta inmunológica que ocurre después de la exposición a alimentos específicos. De acuerdo con el mecanismo inmunológico implicado, la alergia alimentaria puede ser mediada por IgE, no mediada por IgE (retardada) y mixta. Las reacciones mediadas por IgE son inmediatas y el cuadro clínico puede manifestarse con síntomas mucocutáneos, respiratorios, gastrointestinales o cardiovasculares, que van desde una reacción leve hasta una reacción grave, como ocurre en la anafilaxia.² Aunque la principal ruta de exposición es la ingestión, los pacientes muy sensibles pueden desarrollar síntomas severos al contacto del alérgeno con la piel o por la inhalación

del mismo.^{3,4,5} Los reportes de anafilaxia por contacto con leche son muy escasos y solo se refieren a niños. Informamos el caso de un adulto con anafilaxia por contacto con leche.

Caso clínico

Hombre de 31 años, chef de profesión, sin antecedentes heredofamiliares de atopia. Negó antecedentes de síntomas nasooculares, cutáneos o pulmonares relacionados con alergia.

Tres años antes del cuadro de anafilaxia motivo de este reporte, el paciente presentó reacciones orales al ingerir pequeñas cantidades de leche de vaca: disfonía, picazón de la boca y labios, así como edema de la lengua, paladar y úvula. Refirió que como no presentaba reacción con los derivados de la leche, continuó consumiéndolos.

Dieciocho meses después, al consumir queso de oveja presentó disfonía y úlceras en la mucosa oral, que duraron dos días e involucraron lentamente con la administración de antihistamínicos de segunda generación (loratadina). Continuó consumiendo

quesos de vaca frescos y añejos dado que con ellos no presentaba manifestaciones clínicas de alergia.

Diez meses después del cuadro referido acudió a consulta por erupciones eritematosas en el cuello y parte superior del tórax, que aparecieron después de ingerir un queso madurado (sin suero) y que cedieron con la administración de antihistamínicos. Al mes, presentó eritema facial, prurito generalizado y dolor abdominal epigástrico intenso al consumir papas fritas procesadas; en el servicio de urgencias le administraron antiácidos y antihistamínicos.

Transcurridos seis meses, después de manipular masa para pan que contenía mantequilla y leche de vaca presentó enrojecimiento en las manos y prurito intenso generalizado, seguidos de rinorrea profusa, prurito ocular, disnea, sibilancias, sensación de ahogo, mareo, cianosis, hipotensión y taquicardia, por lo cual fue llevado al servicio de urgencias, donde se le aplicó adrenalina intramuscular (0.5 mg), esteroides y antihistamínicos intravenosos y salbutamol inhalado, con lo cuales evolucionó favorablemente en los primeros 30 minutos. Se registraron 19 mg/L de triptasa en suero (valor de referencia < 11 mg/L por ImmunCap).

Un mes después del episodio de anafilaxia, en la consulta de alergia se realizaron pruebas cutáneas con alérgenos comerciales para alfa-lactoalbúmina, betalactoglobulina y caseína, de acuerdo con las recomendaciones descritas para los pacientes con anafilaxia por contacto o inhalación de alimentos,^{3,5} diluidos 1:100 en solución glicerinada como control negativo; los resultados indicaron intensa positividad (figura 1). Las pruebas cutáneas con los alérgenos comerciales para trigo y huevo resultaron negativas, en tanto que la prueba por punción cutánea con leche entera diluida con solución isotónica 1:100 resultó positiva. El paciente no permitió la realización de reto oral. Los estudios mostraron IgE total de 332.6 UI/mL con ImmunoCap para leche entera de 56 kU/L (clase 5).

El paciente optó por la restricción estricta de ingesta y evitación del contacto con leche y sus derivados y rechazó la desensibilización con inmunoterapia oral, por lo que fue instruido en el uso de adrenalina para el control de los cuadros por exposición accidental (figura 2). Asimismo, recibió instrucciones sobre la lectura de las etiquetas de los alimentos procesados, preparación de alimentos, posibles fuentes de contaminación cruzada y de exposición

inadvertida. En la actualidad recibe suplementos de calcio para cubrir sus requerimientos diarios.

Discusión

La APLV puede presentarse con gran variedad de síntomas, por lo que para el diagnóstico es importante considerar la exposición al alérgeno, el tiempo transcurrido entre la exposición y el inicio de los síntomas, la duración del cuadro hasta la resolución y si los síntomas han ocurrido con anterioridad. La reacción más grave y sistémica de la APLV es la anafilaxia, potencialmente mortal, que puede afectar piel o mucosas, sistema cardiovascular, tracto gastrointestinal o respiratorio.¹

En el paciente que describimos, las reacciones se iniciaron por la ingesta de leche entera con síntomas orofaríngeos, que fueron aumentando de intensidad con la exposición subsecuente a otros productos lácteos.

La respuesta inflamatoria de hipersensibilidad inmediata (mediada por IgE) desencadenada por la ingestión de la leche, puede involucrar cualquier segmento del tracto gastrointestinal, incluyendo los labios y la cavidad oral,¹ y debe diferenciarse del síndrome alérgico oral, causado por reactividad cruzada entre panalérgenos de pólenes y vegetales (frutas y verduras).²

Dieciocho meses antes de la anafilaxia, el paciente presentó reacción alérgica al consumir queso de oveja. La reactividad cruzada ocurre cuando dos proteínas comparten una secuencia de aminoácidos en el epítipo que une un anticuerpo específico; se debe a una relación filogenética entre especies animales o vegetales que al evolucionar conservaron similitud en sus proteínas. Entre los rumiantes de la familia *Bovidae*, la mayor homología de las proteínas de leche de vaca se da con los géneros *bos* (bueyes), *ovis* (ovejas) y *capra* (cabra). La electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE) ha demostrado 97.2 % de homología de los alérgenos de oveja con los alérgenos de la leche de vaca para la α -lactoalbúmina, 93.9 % para la β -lactoglobulina, 92.4 % para la albúmina sérica y 88.3 a 92 % para las fracciones de la caseína,¹ lo que explica los síntomas con el consumo de leche de oveja.

La leche de vaca es la causa más frecuente de anafilaxia a alimentos; en Inglaterra es la causa de 10.4 % de los casos de anafilaxia fatal o casi fatal.⁶



Figura 1. Resultados de la prueba cutánea a alimentos en un paciente adulto con anafilaxia por contacto con leche. Alérgenos IPI ASAC glicerizados diluidos 1:100 en solución glicerizada, la cual fue usada como control negativo. α = reactivo para α -lactoalbúmina, β = reactivo para β -lactoglobulina, LE = leche entera diluida 1:100 con agua destilada utilizada en prueba por punción cutánea. Los demás los alérgenos no se diluyeron.

Aunque la vía más frecuente de exposición es el tracto gastrointestinal, existen algunos reportes de síntomas severos de alergia alimentaria y anafilaxia inducidos por contacto o inhalación del alérgeno en niños,^{3,4,5} pero no hay reportes en adultos. Una encuesta enviada por internet a padres de 51 niños que experimentaron anafilaxia exploró las circunstancias relacionadas con el evento: 16 % indicó anafilaxia posterior al contacto con el alérgeno y 5.9 %, después de inhalar el alérgeno responsable.⁷

Tan *et al.*³ describieron los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de reacciones severas por contacto o inhalación a alérgeno alimentario:

- Historia familiar de alergia.
- Inicio temprano de la alergia.
- Niveles muy elevados de IgE total.
- Respuesta intensamente positiva al alérgeno por prueba cutánea o determinación de IgE específica.

También se ha señalado el asma descontrolada (la cual no presentó este paciente) como el principal factor de riesgo para anafilaxia por inhalación del alérgeno.⁸ El paciente que describimos tenía dos de los factores de riesgo descritos: IgE total elevada e IgE específica muy elevada a la leche entera (clase 5), con pruebas cutáneas intensamente positivas.

El diagnóstico de anafilaxia es clínico, se basa en el reconocimiento de las exposiciones en torno al evento, en el inicio súbito del cuadro clínico y en la rápida progresión de los signos y síntomas que ocurren en dos o más sistemas: piel y mucosas, tracto respiratorio superior o inferior, tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular o sistema nervioso central.⁹

El paciente que describimos presentó afectación de piel y mucosas, tracto respiratorio alto y bajo y sistema cardiovascular.

Entre las pruebas de laboratorio útiles para apoyar el diagnóstico de anafilaxia está la medición de la triptasa, que debe realizarse en suero obtenido en las primeras tres horas posteriores al evento.⁹ En México, la prueba es realizada por algunos laboratorios que utilizan fluoroenzimoinmunoanálisis, con un costo aproximado de 95 USD. Durante el cuadro de anafilaxia debe obtenerse una muestra de sangre de 5 mL, introducida en un tubo sin anticoagulante (tapón rojo), que debe centrifugarse y almacenarse en refrigeración (idealmente a -20°C , pero puede mantenerse a 8°C dada la estabilidad de la triptasa) hasta su procesamiento por ImmunoCap.

El tratamiento de elección de la anafilaxia es la pronta aplicación de adrenalina intramuscular en la cara anterolateral del muslo: 0.01 mg/kg de una dilución de 1:1000 (1 mg/mL), con una dosis máxima de 0.3 mg en niños y 0.5 mg en adultos, que, de ser necesario, deberá repetirse entre los cinco y 15 minutos.⁹ En México no se dispone de autoinyectores para el paciente ambulatorio, por lo que se instruye a los pacientes en el uso de la ampolleta de adrenalina en forma ambulatoria (figura 2).

Entre los medicamentos de segunda línea para el tratamiento de la anafilaxia están los antihistamínicos, los glucocorticoides intravenosos y los agonistas adrenérgicos β_2 inhalados,⁹ con los cuales el paciente presentó una respuesta rápida. Respecto a los probables mecanismos fisiopatológicos de la sensibilización, sugerimos la posibilidad de una sensibilización epicutánea del paciente como parte de un

Usted recibe este kit de emergencia, porque en México NO DISPONEMOS de autoinyector de adrenalina. Al firmar de recibido, usted se responsabiliza del uso correcto del mismo.

Nombre y firma: _____

Uso correcto de adrenalina (Pinadrina) 1mg/1ml.

El choque anafiláctico es una reacción de inicio rápido que puede ser alérgico o no alérgico. Puede afectar la piel, las mucosas, ocasionar compromiso respiratorio y/o reducción de la presión sanguínea comprometiendo la irrigación de los órganos vitales y pudiendo llevar a la muerte.

La adrenalina es un alfa adrenérgico que re-establece la presión arterial garantizando la irrigación de órganos vitales y la función cardíaca.

La adrenalina ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN PARA TRATAR EL CHOQUE ANAFILÁCTICO.

Este kit debe utilizarse solo en emergencias como:

- Broncoespasmo por ataque agudo de asma por alergia.
- Angioedema que compromete la vía aérea.
- Choque anafiláctico por picadura de insecto.
- Choque anafiláctico por ingesta de medicamento o alimento.
- Choque anafiláctico por contacto con látex o de cualquier otra causa.
- Aunque el medicamento se debe usar con precaución en pacientes hipertensos y con afecciones cardíacas: **no hay ninguna contraindicación absoluta para usarla en una situación de riesgo vital.**
- Este medicamento debe aplicarse por **vía intramuscular** con el kit que usted tiene en sus manos. Debe aplicarse en la cara anterolateral del tercio medio del muslo. Se aconseja utilizar jeringa de insulina con aguja azul (de 2.5 mm) o verde (de 3.5 mm) para alcanzar a punsionar el músculo y obtener una respuesta inmediata. Si solo tiene jeringa de insulina con aguja estándar (8-14 mm) la aplicación será subcutánea y la respuesta un poco más lenta pero generalmente efectiva.
- **DOSIS: 0.3 ml en niños y 0.5 ml en adultos.** Si no hay respuesta debe repetirse la dosis en 5-15 minutos y en cualquier caso marcar al 911 y acudir a un hospital.
- Recueste al paciente, asegure que su vía aérea sea funcional y eleve sus piernas mientras llega la ambulancia.

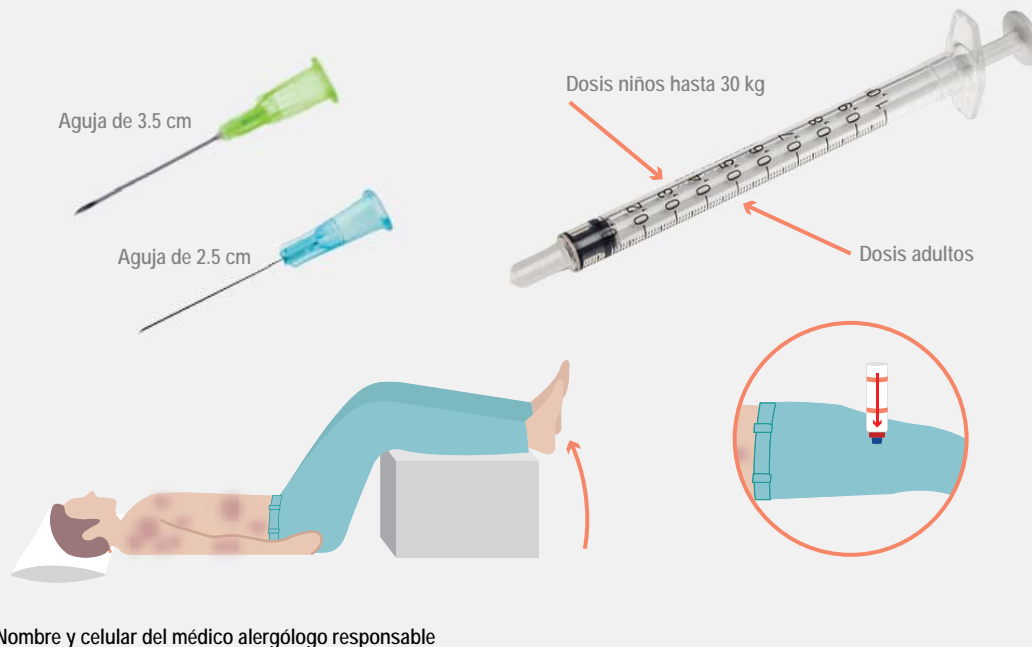


Figura 2. Hoja de instrucciones para el uso de ampolla de adrenalina sin autoinyector en pacientes con riesgo de anafilaxia. Desarrollada por los autores.

riesgo ocupacional por contacto cutáneo prolongado con lácteos.¹⁰ Diversos estudios han demostrado que la sensibilización alérgica a alimentos puede ocurrir por rutas diferentes a la gastrointestinal, como la cutánea o pulmonar,⁸ la cual puede ocasionar síntomas severos en pacientes muy sensibles.^{3,4,5}

Las guías mundiales de anafilaxia recomiendan verificar la sospecha del alérgeno desencadenante de anafilaxia de las siguientes formas:⁹

- Medición de la IgE específica.
- Realización de prueba cutánea a alimentos, venenos o medicamentos, tres semanas después del evento.
- Prueba de provocación al alérgeno desencadenante, por personal entrenado y con protocolos establecidos.

En el caso que describimos se practicaron los dos primeros procedimientos, ya que el paciente no aceptó la prueba de reto. Para evitar riesgos, las pruebas cutáneas se realizaron de acuerdo con los protocolos descritos para anafilaxia por inhalación o contacto con el alérgeno: con los extractos alérgicos de leche y sus fracciones, diluidos 1:100 en la solución glicerizada usada para control negativo y leche entera diluida 1:100 en solución isotónica.^{3,4,5}

Conclusión

Reportamos el primer caso de anafilaxia por contacto con leche en un chef profesional. Consideramos que, dada la creciente demanda y diversificación de la industria gastronómica, la alergia alimentaria por sensibilización cutánea o inhalada pudiera constituir una enfermedad ocupacional.

Referencias

1. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21 (Suppl 21):1-125. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x
2. Kim EH, Burks W. Immunological basis of food allergy (IgE-mediated, non-IgE mediated, and tolerance). En: Ebisawa M, Ballmer-Weber BK, Vieths S, Wood RA, editores. *Food allergy: Molecular basis and clinical practice.* Chem Immunol Allergy. 2015;101:8-17.
3. Tan BM, Sher MR, Good RA, Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(5):583-586. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62908-0
4. Jarmoc LM, Primack WA. Anaphylaxis to cutaneous exposure to milk protein in a diaper rash ointment. *Clin Pediatr (Phila).* 1987;26(3):154-155. DOI: 10.1177/000992288702600312
5. Liccardi G, de Falco F, Gilder JA, D'Amato M, D'Amato G. Severe systemic allergic reaction induced by accidental skin contact with cow milk in a 16-year-old boy. A case report. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(2):168-171. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol14issue02/14.pdf>
6. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child.* 2002;86(4):236-239. DOI: 10.1136/adc.86.4.236
7. Eigenmann PA, Zamora SA. An internet-based survey on the circumstances of food-induced reactions following the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2002;57(5):449-453. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2002.13494.x
8. Ramírez DA, Bahana SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy.* 2009;7:4-10. DOI: 10.1186/1476-7961-7-4
9. Simons FER, Arduzzo LFR, Biló MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011;4(2):13-37. DOI: 10.1097/WOX.0b013e318211496c
10. Hussain M, Borcard L, Walsh KP, Pena RM, Mueller Ch, Kim SB, et al. Basophil-derived IL-4 promotes epicutaneous antigen sensitization concomitant with the development of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):223-234. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.035

Flagellate dermatitis caused by the intake of shiitake mushrooms. A case report and review of the literature

Dermatitis flagelada por setas shiitake. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Dolly Vanessa Rojas-Mejía,¹ Carlos Serrano¹

Abstract

Background: Flagellate dermatitis caused by the intake of shiitake mushrooms is characterized by linear erythematous lesions that are intensely pruritic. It is common in countries where the consumption of mushrooms is high, but it is rare in Latin America. It can be difficult to diagnose as there is a delay between the intake of the mushroom and the eruption.

Case report: A 49-year-old Caucasian woman with a history of hypothyroidism who, 48 hours after the intake of shiitake mushrooms, developed intense itching associated with the appearance of linear and erythematous lesions, in a “flagellate-like” pattern, predominantly on the trunk, without other signs or symptoms. There was no history of recent exposure to drugs. She was treated with oral antihistamine and topical corticosteroid, however, without improvement, which is why a short cycle of oral corticosteroid was required, with which her lesions were resolved. A shiitake-free diet was indicated.

Conclusions: Flagellate dermatitis is a toxicoderma that is associated with the intake of shiitake mushrooms among other things. Its clinical presentation is characteristic, although its exact pathophysiology is not fully understood. The boom of Asian food in Latin America might lead to an increase in the number of cases; hence the importance of knowing about its existence.

Key words: Flagellate dermatitis; Shiitake mushrooms; Food allergy

Este artículo debe citarse como: Rojas-Mejía DV, Serrano C. Dermatitis flagelada por setas shiitake. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):79-82

ORCID

Dolly Vanessa Rojas-Mejía, 0000-0002-1356-9293; Carlos Serrano, 0000-0003-1238-8260

¹Universidad Icesi, Facultad de Medicina, Cali, Colombia

Correspondencia: Carlos Serrano. cdserranoreyes@gmail.com

Recibido: 2019-04-25

Aceptado: 2019-07-26

DOI: 10.29262/ram.v67i1.620



Resumen

Antecedentes: La dermatitis flagelada por setas shiitake se caracteriza por lesiones eritematosas lineales muy pruriginosas. Es común en países con alto consumo de hongos, pero poco frecuente en Latinoamérica. Puede ser difícil de diagnosticar debido al retraso en la aparición de las erupciones después de la ingesta del hongo.

Caso clínico: Mujer caucásica de 49 años, con antecedente de hipotiroidismo, quien 48 horas después de la ingesta de setas shiitake desarrolló prurito intenso asociado a lesiones lineales, eritematosas, con patrón de flagelación, predominantes en tronco, sin otros signos ni síntomas. No había historia de exposición reciente a medicamentos. Recibió antihistamínico oral y corticoide tópico sin mejoría, por lo que requirió ciclo corto de corticoide oral, con el cual se resolvieron las lesiones. Se le indicó evitar el consumo del hongo en la dieta.

Conclusiones: La dermatitis flagelada constituye una toxicodermia asociada, entre otras cosas, al consumo de setas shiitake. Su presentación clínica es característica, aunque su fisiopatología no está completamente entendida. El auge de la comida oriental en Latinoamérica podría incrementar el número de casos, de ahí la importancia de conocer esta toxicodermia.

Palabras clave: Dermatitis flagelada; Setas shiitake; Alergia alimentaria

Antecedentes

La dermatitis flagelada por setas shiitake (*Lentinus edodes*) es una reacción cutánea intensamente pruriginosa con un patrón lineal de pápulas o papulovesículas, debida a la ingesta de setas shiitake crudas o semicrudas. Esta dermatitis es común en países con alto consumo de hongos, pero es poco frecuente en Latinoamérica, sin embargo, en los países occidentales es posible que su frecuencia se incremente debido al auge de la comida oriental.

Para el diagnóstico de la dermatitis flagelada por setas shiitake es importante preguntar al paciente sobre el consumo reciente de setas shiitake, pues frecuentemente es mal diagnosticada o subdiagnosticada al no tener conocimiento de esta condición. La enfermedad es benigna, su diagnóstico es básicamente clínico y, por lo general, no se requieren exámenes de laboratorio o procedimientos terapéuticos, dado que es una entidad que se autolimita.

Caso clínico

Mujer caucásica de 49 años, de ascendencia europea, quien desarrolló prurito intenso generalizado asociado a lesiones lineales, eritematosas, muy llamativas, en forma de latigazos, con gran compromiso del tronco (figura 1). Entre los antecedentes patológicos, la paciente indicó hipotiroidismo; negó contacto con plantas, agentes irritantes, uso de medicamentos o

aplicación de nuevos productos tópicos y no presentaba fiebre ni síntomas sistémicos.

La paciente había sido tratada con antihistamínico oral y corticoide tópico sin mejoría, por lo que se prescribió ciclo corto de esteroide oral; las lesiones remitieron sin dejar hiperpigmentación residual. La paciente fue derivada a consulta externa del servicio de alergología por sospecha de reacción de hipersensibilidad. El hemograma, el perfil reumatológico, los reactantes de fase aguda y las funciones renal y hepática resultaron dentro de los parámetros normales.

En el momento del examen físico, las lesiones estaban en fase resolutive, pero se obtuvieron fotografías de ellas en la fase aguda, en las cuales se puede apreciar múltiples placas eritematosas lineales, en trayectos paralelos, algunas entrecruzadas entre sí que semejaban latigazos, predominantes en tronco, con eritema en la cara, sin compromiso de las mucosas. El dermatografismo fue negativo. En la anamnesis se documentó consumo de setas shiitake 48 horas antes de la aparición del exantema. Se indicó exclusión de ese alimento en la dieta.

Discusión

La dermatitis flagelada por shiitake fue descrita originalmente en 1977 en Japón por Nakamura.¹ *Lentinus edodes* (figura 2) es la tercera seta más cultivada en todo el mundo, con una producción anual estimada en



Figura 1. Lesiones típicas de la dermatitis flagelada por setas shiitake.

4.5 millones de toneladas.² La dermatitis flagelada por setas shiitake es poco frecuente en Latinoamérica; el primer caso fue reportado en Brasil por Adriano *et al.*,³ en un hombre de 30 años que presentó las erupciones cinco horas después de consumir una gran cantidad de setas shiitake. Hasta el momento, en Colombia no se habían registrado casos, pero se prevé un aumento en la aparición de esta entidad debido a la creciente popularidad de la cocina asiática y la introducción de nuevos alimentos en los menús.

La dermatitis flagelada por shiitake se manifiesta clínicamente en las primeras 48 horas tras la ingesta de las setas, en forma de prurito intenso y pápulas eritematosas, papulovesículas o placas de distribución lineal que semejan latigazos, con afectación universal del tronco,^{4,5,6} tal como ocurrió en la paciente descrita. La mucosa oral no suele verse afectada, lo que sí sucede a veces con el cuello y las extremidades; también pueden desarrollarse erosiones y pústulas de patrón no lineal.⁶ Otros signos descritos en una revisión sistemática realizada por Nguyen *et al.*,⁷ en la que se analizaron 50 pacientes, fueron petequias (14 %), púrpura (2 %), placas (6 %), sensación de quemazón (2 %), piel escaldada (2 %) y pústulas (2 %). El tiempo de latencia promedio en estos pacientes fue de 42.4 horas, con un intervalo entre dos y 120 horas.

La fisiopatología de la dermatitis flagelada por setas shiitake no está claramente dilucidada. Se cree que el β -glucano lentinano, una de las sustancias presentes en el hongo, induce la síntesis y la liberación de IL-1, generando un efecto inmunomodu-

lador en monocitos y macrófagos, lo que lleva a una reacción cutánea tóxica; también se ha descrito un efecto vasodilatador.^{5,8} El β -glucano lentinano se desnaturaliza con el calor, de ahí que no deberían observarse efectos nocivos después del consumo de setas adecuadamente cocidas, sin embargo, aún así se han presentado casos de dermatitis flagelada, lo que plantea la hipótesis de que otra sustancia termoestable es la causante.⁹

El diagnóstico es eminentemente clínico. Si los hallazgos al examen físico sugieren dermatitis por setas shiitake, se debe interrogar cuidadosamente al paciente sobre la ingesta reciente de setas con el fin de llegar a un diagnóstico correcto. Si el paciente niega su consumo, se debe investigar el uso de su-



Figura 2. Setas shiitake.

plementos que pueden contener extractos de dichas setas.⁵ Los hallazgos histológicos son inespecíficos (espongiosis, infiltrado dérmico perivascular linfocitario, elongación de las crestas interpapilares, etcétera), por lo tanto, no se recomienda la realización rutinaria de biopsia cutánea.^{4,5,10} La prueba de punción cutánea y las pruebas epicutáneas son negativas en la mayoría de los pacientes, por lo que también se desaconseja su uso sistemático.¹⁰

En la dermatitis con patrón de latigazo debe distinguirse la causa, porque además de las setas shiitake pueden estar implicados medicamentos como la bleomicina y el trastuzumab, o causas autoinmunes, como la afectación cutánea que se observa en la enfermedad de Still del adulto o en la dermatomiositis.^{5,10,11}

El tratamiento de la dermatitis por setas shiitake se centra en el manejo de los síntomas, aunque en la mayoría de los casos es probable que sea suficiente con tranquilizar al paciente, dada la naturaleza benigna y autolimitada de la enfermedad.^{5,6,10} En la mayoría de los pacientes incluidos en la revisión sistemática mencionada, el tratamiento consistió en antihistamínicos y esteroides tópicos, aunque en algunos casos fue necesario el uso de corticoides sistémicos.⁷

El consumo repetido de setas shiitake puede provocar recurrencia, por lo que su ingesta debe ser evitada, aunque algunos pacientes podrían tolerarlas tras la adecuada cocción.¹⁰ El pronóstico es favorable, con resolución espontánea del cuadro en una a tres semanas, si bien algunos casos han requerido hasta ocho semanas. Hasta el momento no se han descrito secuelas a largo plazo.^{5,6,10}

Conclusiones

La dermatitis flagelada asociada al consumo de setas shiitake constituye una toxicodermia. Su presentación clínica es característica, aunque su fisiopatología no está completamente dilucidada. Su naturaleza es benigna y su diagnóstico, eminentemente clínico; el tratamiento suele ser sintomático. En Latinoamérica solo se han notificado algunos casos de dermatitis flagelada después del consumo de setas shiitake. El presente reporte constituye el primero en Colombia, pero con el aumento de la popularidad de la comida asiática en Latinoamérica es muy probable que con el tiempo sean más frecuentes, por lo que todo el personal de salud, incluyendo los alergólogos, deben conocer esta patología cutánea.

Referencias

1. Nakamura T. Toxicoderma caused by shiitake (*Lentinus edodes*). *Jpn J Clin Dermatol*. 1977;31:65-68.
2. Royse D. A global perspective on the high five: *Agaricus*, *Pleurotus*, *Lentinula*, *Auricularia* & *Flammulina*. India: International Conference on Mushroom Biology and Mushroom Products; 2014.
3. Adriano AR, Acosta ML, Azulay DR, Quiroz CD, Talarico SR. Shiitake dermatitis: The first case reported in Brazil. *An Bras Dermatol*. 2013;88(3):417-419. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20131849
4. Díaz-Corpas T, Mateu-Puchades A, Coll-Puigserver MN, Marquina-Vila A. Flagellate dermatitis after eating shiitake mushrooms. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(10):830-832. DOI: 10.1016/j.ad.2011.03.023
5. Stephany MP, Chung S, Handler MZ, Handler NS, Handler GA, Schwartz RA. Shiitake mushroom dermatitis: A review. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(5):485-489. DOI: 10.1007/s40257-016-0212-6
6. Wang AS, Barr KL, Jagdeo J. Shiitake mushroom-induced flagellate erythema: A striking case and review of the literature. *Dermatol Online J*. 2013;19(4):5.
7. Nguyen AH, Gonzaga MI, Lim VM, Adler MJ, Mitkov MV, Cappel MA. Clinical features of shiitake dermatitis: A systematic review. *Int J Dermatol*. 2017;56(6):610-616. DOI: 10.1111/ijd.13433
8. Poppe LM, Anders D, Kneitz H, Bocker EB, Benoit S. Flagellate dermatitis caused by shiitake mushrooms. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):463-465. DOI: 10.1590/s0365-05962012000300017
9. Chu EY, Anand D, Dawn A, Elenitsas R, Adler DJ. Shiitake dermatitis: A report of 3 cases and review of the literature. *Cutis*. 2013;91(6):287-290.
10. Agudo-Mena JL, García-Atienza EM, García-del Pozo-Martín de Hijas MC, Ochando-Ibernon G, Escario-Travesedo E. Flagellate dermatitis due to shiitake mushrooms. *Semergen*. 2018;44(1):68-70. DOI: 10.1016/j.semereg.2017.08.001
11. Czarnecka AB, Kreft B, Marsch W. Flagellate dermatitis after consumption of Shiitake mushrooms. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31(3):187-190. DOI: 10.5114/pdia.2014.40929

Pemphigoid reaction by specific allergen immunotherapy: An unusual adverse reaction

Reacción tipo penfigoide por inmunoterapia alérgeno-específica: una reacción adversa inusual

Margarita Tomás-Pérez,¹ Javier Domínguez-Ortega¹

Abstract

Background: For the most part, adverse reactions caused by subcutaneous allergen-specific immunotherapy (AIT) are directly induced by the administration of an allergen; there is usually redness and induration at the area of the injection. Other skin lesions are extremely unusual.

Case report: A 40-year-old woman with allergic rhinoconjunctivitis and asthma due to sensitization to grass pollen had received monthly doses of 0.5mL of a subcutaneous polymerized extract of grass pollen with glutaraldehyde and adsorbed in aluminum hydroxide. Five hours after the seventh dose, the patient presented stinging and itching at the area of the injection of the immunotherapy, together with a blistering reaction that appeared later.

Conclusion: Although adverse reactions by allergen-specific immunotherapy are rare and difficult to verify, it is important to perform the necessary analyses to identify the causes or their relation to the symptoms to avoid reactions in the future.

Key words: Adverse reaction; Allergy; Immunotherapy; Pemphigus

Este artículo debe citarse como: Tomás-Pérez M, Domínguez-Ortega J. Reacción tipo penfigoide por inmunoterapia alérgeno-específica: una reacción adversa inusual. Rev Alerg Mex. 2020;69(1):83-86

ORCID

Margarita Tomás-Pérez, 0000-0002-6816-3880; Javier Domínguez-Ortega, 0000-0002-5397-2327

¹Instituto de Investigación Sanitaria, Servicio de Alergología,
Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

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

Recibido: 2019-07-05
Aceptado: 2019-10-30
DOI: 10.29262/ram.v67i1.671



Resumen

Antecedentes: En su mayoría, las reacciones adversas por inmunoterapia específica subcutánea de alérgenos están directamente inducidas por la administración del alérgeno; por lo general se presenta enrojecimiento e induración de la zona de inyección y otras lesiones cutáneas son raras.

Caso clínico: Mujer de 40 años, con rinoconjuntivitis alérgica y asma por sensibilización al polen de gramíneas, quien recibía mensualmente 0.5 mL de un extracto polimerizado subcutáneo de polen de gramíneas, con glutaraldehído y adsorbido en hidróxido de aluminio. Cinco horas después de la administración de la séptima dosis, la paciente presentó ardor y prurito en la zona de la inyección de la inmunoterapia y, posteriormente, ampollas.

Conclusiones: Aunque las reacciones adversas por inmunoterapia específica de alérgenos son raras y difíciles de demostrar, es importante realizar los análisis que se requieran para identificar las causas o su relación con los síntomas a fin de evitar reacciones futuras.

Palabras clave: Reacción adversa; Alergia; Inmunoterapia; Pénfigo

Abreviaturas y siglas

ITE, inmunoterapia específica de alérgenos

TTL, prueba de transformación linfocitaria

Antecedentes

La inmunoterapia específica de alérgenos (ITE) es actualmente el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas. Generalmente es bien tolerada y se considera que tiene un buen perfil de seguridad.^{1,2} En cuanto a sus componentes, la mayoría también son inofensivos. Además de las fuentes alérgicas, se añaden diferentes sustancias esterilizantes, coadyuvantes o estabilizadoras de la solución.³ La mayoría de las reacciones adversas son directamente inducidas por la administración del alérgeno, generalmente se produce enrojecimiento e induración leve de la zona de inyección del extracto de la inmunoterapia subcutánea. También se han descrito algunas reacciones locales moderadas o severas y, más raramente, se han comunicado reacciones sistémicas como urticaria o, incluso, anafilaxia. Otras lesiones cutáneas son extremadamente raras,^{4,5} como el vitíligo.⁶

El penfigoide bulloso es una enfermedad ampollosa, subepidérmica y autoinmune en la que hay autoanticuerpos que se dirigen contra los componentes de la membrana basal de la epidermis. La mayoría de estos anticuerpos son inmunoglobulinas G y tienen un componente inflamatorio impulsado por la acción de las células polimorfonucleares (neutró-

filos, eosinófilos); sin embargo, se desconocen los mecanismos exactos implicados. Se han propuesto numerosos fármacos como posibles desencadenantes y se han informado casos inducidos por fototerapia, radioterapia o vacunas.⁷ Los signos y síntomas producidos incluyen prurito en el área afectada, aparición de ampollas, eritema y oscurecimiento de la piel afectada o a su alrededor. Por lo general, las lesiones se resuelven espontáneamente en pocos meses después de retirar la causa que las genera. El tratamiento con corticosteroides suele ayudar a la remisión de las ampollas y aliviar el prurito, acelerando la resolución del cuadro.⁸

Caso clínico

Mujer de 40 años, sin antecedentes clínicos personales de interés, diagnosticada con rinoconjuntivitis alérgica y asma por sensibilización al polen de gramíneas. Se prescribió que, durante 16 meses, cada cuatro semanas recibiera 0.5 mL de un extracto polimerizado subcutáneo de polen de gramíneas, con glutaraldehído y adsorbido en hidróxido de aluminio, el cual fue bien tolerado. Cinco horas después de la administración de la séptima dosis, la paciente presentó ardor y prurito en la zona de la inyección de la inmunoterapia y, posteriormente, ampollas,

una de ellas casi de 10 cm y otras lesiones satélites de menor tamaño, compatibles, según la valoración del servicio de dermatología, con penfigoide buloso.

La paciente fue derivada al servicio de urgencias, donde fue tratada con antihistamínicos, corticosteroides orales, antibióticos y curaciones diarias de la zona afectada. La ITE fue interrumpida y no se ha vuelto a administrar después de la evaluación por parte de alergología. Las lesiones se resolvieron adecuadamente en varias semanas, aunque dejaron una cicatriz residual e hiperpigmentada en la zona (figura 1).

Un mes después de la reacción se realizaron los estudios alergológicos:

- Prueba por punción cutánea con el extracto polimerizado de polen de gramíneas implicado en la reacción; la lectura inmediata (15 minutos) y la tardía (24 horas) fueron negativas.
- Pruebas epicutáneas con el extracto de polen de gramíneas, con resultado negativo en las lecturas a las 48 y 96 horas.

Desafortunadamente no se pudo realizar una biopsia cutánea de la lesión en la fase aguda; al mes, cuando se realizaron las pruebas, las lesiones ya estaban en remisión. La valoración inmediata del servicio de dermatología describió la reacción como tipo penfigoide desde el punto de vista clínico. En un intento por aclarar el mecanismo subyacente, cuatro meses después de la reacción se realizó una prueba de transformación linfocitaria (TTL) con el extrac-



Figura 1. Cicatriz residual de penfigoide buloso en la zona de inyección de la inmunoterapia.

to polimerizado alergénico completo y con polen de gramíneas aislado.⁹ El resultado fue negativo.

Las características de la lesión, a pesar de no poder ser confirmada por biopsia de piel o TTL, sugieren una lesión tipo penfigoide, según el diagnóstico clínico especializado del servicio de dermatología. Este tipo de reacción adversa es excepcionalmente rara, por lo que destacamos la importancia de comunicar todas las complicaciones que pudieran surgir con la ITE, a fin de definir mejor sus características, identificarlas y reconocerlas con mayor facilidad.

Referencias

1. Guzmán-Fulgencio M, Caballero R, Lara B, Mena M, Tejera M, Sastre A, et al. Safety of immunotherapy with glutaraldehyde modified allergen extracts in children and adults. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(2):198-207. DOI: 10.1016/j.aller.2016.08.008
2. Casanovas M, Martín R, Jiménez C, Caballero R, Fernández-Caldas E. Safety of immunotherapy with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(3):434-440. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02667.x
3. Tabar-Purroy AI, Serrano-Delgado P, Beitia-Mazuecos JM, Núñez-Acevedo B. Tipos de inmunoterapia. En: Dávila-González IJ, Jáuregui-Presa I, Olaguibel-Rivera JM, Zubeldia-Ortuño JM, editores. *Tratado de alergología*. España: Ergon; 2015.
4. Radice A, Carli G, Macchia D, Farsi A. Allergic reactions after vaccination: translating guidelines into clinical practice. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51(2):51-61. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.86
5. Gordon SC, Bartenstein DW, Tajmir SH, Song JS, Hawryluk EB. Delayed-type hypersensitivity to vaccine aluminum adjuvant causing subcutaneous leg mass and urticaria in a child. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(2):234-236. DOI: 10.1111/pde.13390

6. Rodríguez-Jiménez B, Muñoz-García E, Veza-Perdomo S, González-Herrada C, Kindelán-Recarte C, Domínguez-Ortega J. Vitiligo induced by specific immunotherapy with grass pollen: The Koebner phenomenon. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(5):331-332. DOI: 10.18176/jiaci.0088
7. Fuertes-de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaro-Fernández JM. Bullous pemphigoid: Clinical practice guidelines. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(4):328-346. DOI: 10.1016/j.ad.2012.10.022
8. Rosenblatt AE, Stein SL. Cutaneous reactions to vaccinations. *Clin Dermatol.* 2015;33(3):327-332. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.009
9. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation tests in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2004;59(8):809-820. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00547.x

Aortic aneurysm in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome

Aneurisma aórtico en un paciente con síndrome de Wiskott-Aldrich

Miguel García-Domínguez,¹ Estivaliz Arizel De la O-Espinoza,² Mario Cruz-Muñoz³

Abstract

Background: The Wiskott-Aldrich syndrome is a combined immunodeficiency associated with a syndrome linked to the X chromosome, which is characterized by eczema, recurrent infections, and thrombocytopenia. Other manifestations include autoimmune disorders such as hemolytic anemia or thrombocytopenic purpura mediated by the immune system, increased susceptibility to malignant tumors, including lymphoma or leukemia.

Case report: A 7-year-old male patient with a diagnosis of Wiskott-Aldrich syndrome who was treated with intravenous gamma globulin, antimicrobial prophylaxis with trimethoprim/sulfamethoxazole, and fluconazole, as well as with prednisone and cyclosporine due to hemolytic anemia and uveitis. Suddenly, he presented a deviation of the left labial commissure, so he was hospitalized. The studies showed a giant aneurysm of the aorta root, ascending aorta, descending aorta, and right coronary aorta, with insidious cardiac symptoms; therefore, he was referred to the vascular surgery department.

Conclusions: Vasculitis in Wiskott-Aldrich syndrome is rare and it is usually asymptomatic in early stages, so an annual cardiovascular evaluation should be performed in order to avoid the complications of an aneurysm, which can be deleterious in this type of immunodeficiency where the possibility of death from bleeding is high.

Key words: Wiskott-Aldrich syndrome; Aortic aneurysm; Vasculitis; Immunodeficiency; Autoimmune disorders

Este artículo debe citarse como: García-Domínguez M, De la O-Espinoza EA, Cruz-Muñoz M. Aneurisma aórtico en un paciente con síndrome de Wiskott-Aldrich. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):87-93

ORCID

Miguel García-Domínguez, 0000-0002-2915-0489; Estivaliz Arizel De la O-Espinoza, 0000-0003-3818-1495; Mario Cruz-Muñoz, 0000-0001-6851-708X

¹Hospital Pediátrico de Sinaloa, Departamento de Inmunología y Alergia, Sinaloa, México

²Hospital Pediátrico de Sinaloa, Departamento de Pediatría Médica, Sinaloa, México

³Universidad de Morelos, Facultad de Medicina, Morelos, México

Correspondencia: Miguel García-Domínguez.
miguelgarcia.alergia@gmail.com

Recibido: 2019-10-07

Aceptado: 2019-12-05

DOI: 10.29262/ram.v67i1.696



Resumen

Antecedentes: El síndrome de Wiskott-Aldrich es una inmunodeficiencia combinada asociada al síndrome ligado al cromosoma X, que se caracteriza por eccema, infecciones de repetición y trombocitopenia. Otras manifestaciones son los trastornos autoinmunes como anemia hemolítica o púrpura trombocitopénica mediada por el sistema inmunológico y susceptibilidad incrementada a tumores malignos, como linfoma o leucemia.

Caso clínico: Niño de siete años, con diagnóstico de síndrome de Wiskott-Aldrich, en quien se estableció tratamiento con gammaglobulina intravenosa, profilaxis antimicrobiana con trimetoprima-sulfametoxazol y fluconazol, así como prednisona y ciclosporina debido a anemia hemolítica y uveítis. De forma súbita presentó desviación de la comisura labial izquierda, por lo que fue hospitalizado. Los estudios indicaron aneurisma gigante de la raíz de la aorta, aorta ascendente, descendente y coronaria derecha, con sintomatología cardíaca insidiosa, por lo que fue referido al servicio de cirugía vascular.

Conclusiones: La vasculitis en el síndrome de Wiskott Aldrich es poco común y suele ser asintomática en las fases iniciales, por ello debe realizarse evaluación cardiovascular anual para evitar complicaciones propias de un aneurisma, que pueden ser deletéreas en este tipo de inmunodeficiencia, en las cuales existe mayor riesgo de muerte por sangrado.

Palabras clave: Síndrome de Wiskott-Aldrich; Aneurisma aórtico; Vasculitis; Inmunodeficiencia; Trastornos autoinmunes

Abreviaturas y siglas

GGIV, gammaglobulina intravenosa
IDP, inmunodeficiencia primaria

Ig, inmunoglobulina
PTI, púrpura trombocitopénica inmune
SWA, síndrome de Wiskott-Aldrich

Antecedentes

El síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) es un trastorno del sistema inmune ligado al cromosoma X que se comporta como una inmunodeficiencia combinada y se caracteriza por eccema, infecciones de repetición y trombocitopenia.¹ Se debe a un defecto en la proteína WAS de 502 aminoácidos (cromosoma Xp 11.22-Xp 11.3.41), un regulador de la actina del citoesqueleto que se expresa en las células hematopoyéticas y está involucrada en la señalización celular, la migración y sinapsis inmunológica, debido a disfunción combinada de células T y B, con niveles de inmunoglobulina (Ig) G e IgM normales o bajos y elevación de IgA e IgE, lo que predispone a infecciones de repetición como otitis media recurrente, neumonía bacteriana y eccema atópico severo.

Otras manifestaciones del SWA son los trastornos autoinmunes, como anemia hemolítica autoinmune o púrpura trombocitopenia inmune (PTI), vasculitis de pequeños, medianos y grandes vasos, así como una

alta susceptibilidad al desarrollo de tumores, debido a lo cual se han determinado diversos fenotipos, desde los que solo se manifiestan con trombocitopenia, hasta los que cumplen con todas las complicaciones de forma temprana o tardía.^{2,3}

En 1937, Alfred Wiskott describió a tres hermanos con trombocitopenia congénita, melena, eccema y otitis media de repetición. Posteriormente, en 1954, Robert Aldrich identificó la herencia ligada al cromosoma X por la afectación de varios varones de una familia.⁴

Caso clínico

Niño de siete años, con PTI desde los tres meses de vida, quien presentó sangrado del tubo digestivo bajo y epistaxis, tratado con gammaglobulina intravenosa (GGIV) y bolos de metilprednisolona, 1 mg/kg/día de prednisona oral durante seis a 12 meses, con persistencia de sangrado tres o cuatro veces al año (melena, petequias y epistaxis), recuentos plaquetarios de 20 000 a

Cuadro 1. Presentación clínica, estudios de laboratorio y gabinete en niño con síndrome de Wiskott-Aldrich quien presentó aneurisma aórtico

Manifestaciones clínicas	Estudios basales	Microbiológicos	Inmunológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Púrpura trombocitopénica inmune (tres meses) • Otitis media aguda de repetición (dos-tres años) • Neumonía (cuatro años) • Rinitis alérgica (cuatro años) • Varicela complicada (cinco años) • Microtrombocitopenia (seis años) • Diagnóstico de SWA (seis años) • Uveítis (seis años) • Celulitis de pierna izquierda (seis años) • Desviación de la comisura labial izquierda • Aneurisma aórtico (siete años) 	<p>Hemoglobina 11.1 g/dL, hematocrito 34 %, leucocitos 8880/mm³, neutrófilos 4040/mm³, linfocitos 3720/mm³, monocitos 890/mm³, eosinófilos 140/mm³, plaquetas 15 000/mm³, volumen plaquetario medio 7.5 fL, procalcitonina < 0.5 ng/dL, urea 6.6 mg/dL, creatinina 0.4 mg/dL, albúmina 4.1 g/L, aspartato aminotransferasa 51 UI/L, alanina aminotransferasa 54 UI/L, fosfatasa alcalina 228 UI/L, deshidrogenasa láctica 514 UI/L, colesterol 164 mg/dL, triglicéridos 157 m/dL, sodio 140, potasio 4.4, cloro 101, calcio 10.4 mg/dL, magnesio 2.2 mg/dL, ferritina 22.7</p>	<p>TORCH negativos, virus de Epstein-Barr negativo, virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2 negativos, virus del herpes simple 1 y 2 negativos, reacciones febriles negativas, tuberculosis negativa, <i>Aspergillus</i> negativo</p>	<p>Anticuerpos antinucleares negativos, anti-ADN de doble cadena negativo, factor reumatoide negativo, anticoagulante lúpico negativo, anticardiolipinas negativas, anti-β2-glicoproteína I2 negativa, Coombs directo 1:8 positivo, anticuerpos antiplaquetarios negativos; C3, 134 mg/dL; C4, 16 mg/dL; IgG, 352 mg/dL; IgA, 80 mg/dL; IgM, 67 mg/dL; IgE, 67.06; CD3⁺ 1702/mm³ (valor de referencia 1200-4100), CD4⁺ 317/mm³ (valor de referencia 560-2700), CD8⁺ 1124/mm³ (valor de referencia 330-520), CD19/20⁺ 56/mm³ (valor de referencia 220-1300), CD16/56⁺ 321 (valor de referencia 48-540). Deleción en T1032 del gen WASP por citometría de flujo</p>
Estudios de gabinete			
Electrocardiograma	<ul style="list-style-type: none"> • Ritmo sinusal, frecuencia cardiaca de 100 latidos por minuto, eje QRS a +30, hipertrofia del ventrículo izquierdo • Hipertrofia de ventrículo izquierdo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 56 %, disfunción diastólica severa, aneurisma de la raíz aórtica, aorta ascendente y descendente • Insuficiencia aórtica severa 		
Angiotomografía de grandes vasos	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación de la arteria coronaria derecha en su origen de 9 mm (índice Z + 16), con aneurisma sacular de 13.5 mm (Z + 25.6) • Dilatación aneurismática de la aorta ascendente con arco aórtico tortuoso 		
Tomografía computarizada simple de cráneo	<ul style="list-style-type: none"> • Infarto en núcleo caudado y putamen 		
Tratamiento en curso	<p>GGIV 800 mg/kg cada 21 días, trimetoprima-sulfametoxazol 5 mg/kg/día, fluconazol 5 mg/kg/día, prednisona 0.5 mg/kg/día, ciclosporina 2.3 mg/kg/día, omeprazol 20 mg/día, espironolactona 3 mg/kg/día, captopril 0.2 mg/kg/día y propranolol 0.25 mg/kg/día.</p>		

SWA = síndrome de Wiskott-Aldrich. GGIV = gammaglobulina intravenosa, TORCH = toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes.

100 000/mm³. Al tratamiento se agregaron 3 mg/kg/día de azatioprina por dos años y globulina anti-D, sin mejoría, así como múltiples transfusiones de plaquetas, eritrocitos y plasma fresco durante los eventos agudos.

El paciente presentó otitis media supurativa en dos ocasiones y sinusitis maxilar bilateral. A los cinco años cursó con varicela complicada con choque séptico, por lo que ameritó intubación orotraqueal y antibióticos de amplio espectro (meropenem, vancomicina y aciclovir intravenoso). Se descartaron entidades infecciosas, con reevaluación de la patología autoinmune con autoanticuerpos negativos. Por la severidad de las infecciones se solicitó perfil inmunológico, con el que se identificó microtrombocitopenia y niveles bajos de IgG, CD4⁺ y CD19⁺ (cuadro 1), por lo que se sospechó SWA, diagnóstico que se confirmó al demostrar mutación del gen WASP con deleción en T1032 en el Laboratorio de Inmunología Molecular de la Facultad de Medicina de Morelos, México (figura 1).

Se dio tratamiento con 650 mg/kg de gamma globulina intravenosa cada 21 días, profilaxis antimicrobiana con trimetoprima-sulfametoxazol y fluconazol, así como 0.7 mg/kg/día de prednisona y 2.5 mg/kg/día de ciclosporina debido a anemia hemolítica y uveítis. Se inició protocolo para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Durante la evolución mostró mejoría de cuenta plaquetaria, con episodios de epistaxis leve y equimosis por traumatismos leves.

Una semana antes de la aplicación de la gamma globulina intravenosa, el paciente fue llevado a ur-

gencias por desviación súbita de la comisura labial izquierda; se encontró infarto en la cabeza del núcleo caudado y putamen del hemisferio izquierdo, sin datos de hipertensión intracraneal (figura 2A). En la exploración física, el hallazgo fue soplo diastólico III/IV en foco aórtico; en la telerradiografía de tórax se observó cardiomegalia (figura 2B) y en el ecocardiograma y la angiogramografía, dilatación aneurismática de la aorta ascendente (figura 3). El paciente fue referido al servicio de cirugía vascular con clase funcional I y sin datos de bajo gasto cardiaco; al momento de este informe se encontraba en espera de la resolución quirúrgica y en tratamiento con propranolol, captopril y espironolactona, en tanto continuaba en protocolo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento de la IDP.

Discusión

El SWA es una inmunodeficiencia primaria ligada al cromosoma X, caracterizada por la asociación de microtrombocitopenia, eccema e infecciones de repetición debidas a deterioro variable de la inmunidad humoral y celular. Se han reportado desde fenotipos en los que solo existe compromiso plaquetario hasta los que presentan autoinmunidad o linfoma.^{2,3}

La microtrombocitopenia se puede manifestar tempranamente con petequias, epistaxis, hematomas, sangrado de tubo digestivo y después de traumatismos o cirugías, debido a disminución del tamaño plaquetario, destrucción acelerada por defecto del citoesqueleto, secuestro plaquetario o anticuerpos antiplaquetarios.⁵

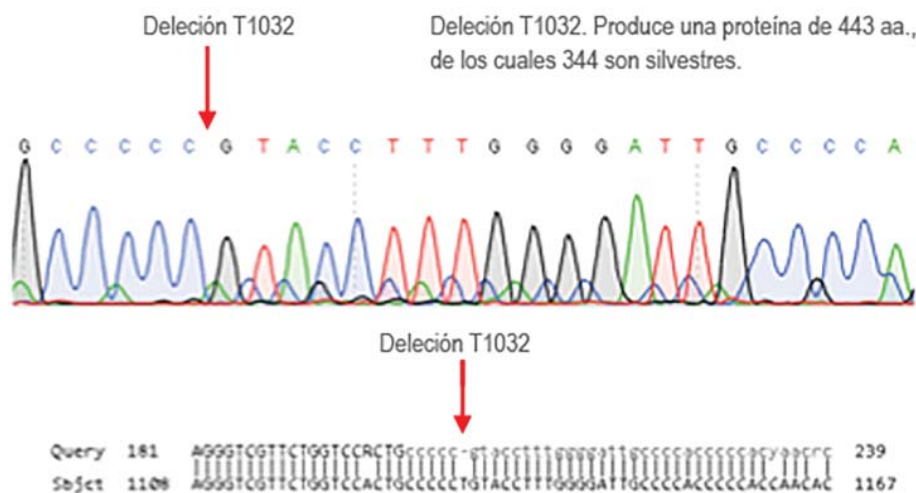


Figura 1. Expresión de la proteína WASP con deleción T1032.



Figura 2. A) Tomografía axial computarizada simple de cráneo con imagen hipodensa en la cabeza del núcleo caudado y putamen del hemisferio izquierdo, así como discreto efecto de masa en el asta frontal ipsilateral, hallazgos compatibles con infarto isquémico. Atrofia cortical hacia la convexidad alta de los lóbulos frontoparietales. B) Radiografía de tórax con índice cardiorácico de 0.67, ensanchamiento del mediastino a expensas de la aorta ascendente.

El eccema puede ser severo cuando existe el antecedente de atopia familiar, así como desequilibrio en la producción de la respuesta Th1 hacia Th2 con elevación de la IgE, lo que puede producir reacciones alérgicas. Las infecciones recurrentes pueden provocar una sinapsis inmune deficiente debido al defecto en la actina para la señalización celular, migración y maduración, con la consecuente función inmune deficiente, incluyendo células efectoras del sistema innato como fagocitos, monocitos y macrófagos, así como linfopenia generalizada, proliferación anormal de linfocitos T y poca respuesta a antígenos polisacáridos. En general, los niveles de la IgG son normales, los de la IgM están disminuidos y los de la IgA y IgE son normales o están incrementados.⁶

Los mecanismos de autoinmunidad en el SWA no son claros, pero se ha descrito producción defectuosa de células T reguladoras, con pérdida de la tolerancia central y periférica a autoantígenos, así como falla en la supresión de las respuestas inmunes excesivas.⁷

En el niño que describimos con PTI resistente al tratamiento convencional (esteroides e inmunosupresor) e infecciones recurrentes severas, se sospechó trastorno inmunológico. La determinación de microtrombocitopenia y linfopenia de CD4⁺ y CD19⁺ confirmó el diagnóstico de SWA al encontrar mutación del gen WASP. Sin antecedentes cardiovasculares previos, el paciente presentó infarto cerebral y soplo holodiastólico debido a dilatación aneurismática desde la raíz de la aorta hasta su porción descendente, con afectación de la arteria coronaria.

Las anomalías cardiovasculares en el SWA son infrecuentes y debidas a vasculitis de pequeños, medianos y grandes vasos, incluyendo aneurisma de la aorta. Mediante estudios de patología se ha demostrado vasculitis necrosante. La patogenia de la vasculitis no está esclarecida, pero podría preceder a la microtrombocitopenia.⁸ Se describen reportes de casos con vasculitis y aortitis que se presentaron después de años del diagnóstico de SWA (cuadro 2),



Figura 3. Angiotomografía de grandes vasos que muestra aneurisma de la raíz aórtica, aorta ascendente y descendente.

Cuadro 2. Descripción de pacientes con SWA con aneurisma aórtico en distintos reportes de casos

Autor y año	Diagnóstico SWA (años)	Descripción del aneurisma	Hallazgos para el diagnóstico	Aneurisma (años)	Otros hallazgos	Tratamiento	Pronóstico
Pellier <i>et al.</i> (2011) ⁹	ND	De aorta torácica descendente	Radiografía de tórax	10	Progresión del aneurisma aórtico	TCPH	Vivo
	ND	De aorta torácica	Radiografía de tórax	13	Insuficiencia valvular de la aorta, dilatación del ventrículo izquierdo	TCPH	Muerte por encefalitis viral posTCPH
	ND	De aorta abdominal	Ultrasonido abdominal	13	Dilatación de la arteria iliaca derecha	ND	Muerte por linfoma
	ND	De aorta torácica descendente	Radiografía de tórax	11	No	ND	Vivo
	ND	De aorta ascendente	Dolor torácico	16	Disección aórtica, insuficiencia valvular	Cirugía, metotrexate, esteroides	ND
Ono <i>et al.</i> (2009) ¹⁰	5	De aorta ascendente y aorta descendente	Radiografía de tórax	7	Leucemia linfocítica aguda, citomegalovirus	Cirugía y TCPH	Vivo
Onalan <i>et al.</i> (2018) ¹¹	ND	De aorta descendente	Dolor torácico y disnea	12	Dilatación del ventrículo izquierdo	Cirugía	Vivo
Wood <i>et al.</i> (2017) ¹²	ND	De aorta descendente	Dolor torácico	29	Estenosis en el seguimiento	Dos cirugías	Vivo
Narayan <i>et al.</i> (2004) ¹³	6	De raíz aórtica y aorta ascendente	Disnea	21	Calcificación del aneurisma	Dos cirugías	Vivo
van Son <i>et al.</i> (1995) ¹⁴	ND	De aorta ascendente y aorta torácica descendente	Radiografía de tórax	23	Progresión de aneurisma aórtico e insuficiencia valvular	Cirugía	Vivo

ND = información no disponible, TCPH = trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

incluso antes del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La sintomatología cardiovascular se observó en menos de la mitad de los casos como disnea y opresión torácica, mientras que en el resto el diagnóstico se realizó en forma fortuita con radiografía de tórax. Los pacientes tuvieron puntuación de 4 o 5 en la prueba clínica del síndrome de Wiskott-Aldrich. La resolución quirúrgica no se llevó a cabo

de primera intención en todos y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas fue una opción inviable en algunos por falta de donador compatible.

Conclusión

La vasculitis puede presentarse en pacientes con inmunodeficiencias primarias que cursan con trastornos autoinmunes, como el SWA, en forma de aor-

titis con aneurisma aórtico, como en el paciente que describimos, lo que incrementa el riesgo de sangrado por la patología de base y el riesgo de ruptura del aneurisma. La evaluación cardiovascular en el SWA

debería ser rutinaria, ya que la sintomatología puede estar ausente. Se debe priorizar el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento definitivo.

Referencias

1. Notarangelo LD, Miao CH, Ochs HD. Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(1):30-36. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282f30448
2. Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):725-738;quiz 739. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.02.005
3. Zhu Q, Watanabe C, Liu T, Hollenbaugh D, Blaese RM, Kanner SB, et al. Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia: WASP gene mutations, protein expression, and phenotype. *Blood.* 1997;90(7):2680-2689.
4. Aldrich RA, Steinberg AG, Campbell DC. Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. *Pediatrics.* 1954;13(2):133-139.
5. Bosticardo M, Marangoni F, Aiuti A, Villa A, Grazia-Roncarolo M. Recent advances in understanding the pathophysiology of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood.* 2009 Jun 18;113(25):6288-95. DOI: 10.1182/blood-2008-12-115253
6. Bouma G, Burns SO, Thrasher AJ. Wiskott-Aldrich syndrome: Immunodeficiency resulting from defective cell migration and impaired immunostimulatory activation. *Immunobiology.* 2009;214(9-10):778-790. DOI: 10.1016/j.imbio.2009.06.009
7. Catucci M, Castiello MC, Pala F, Bosticardo M, Villa A. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: An unsolved enigma. *Front Immunol.* 2012;3:209. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00209
8. Mahlaoui N, Pellier I, Mignot C, Jais JP, Bilhou-Nabéra C, Moshous D, et al. Characteristics and outcome of early-onset, severe forms of Wiskott-Aldrich syndrome. *Blood.* 2013;121(9):1510-1516. DOI: 10.1182/blood-2012-08-448118
9. Pellier I, Dupuis-Girod S, Loisel D, Benabidallah S, Proust A, Malhlaoui N, et al. Occurrence of aortic aneurysms in 5 cases of Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatrics.* 2011;127(2):e498-504. DOI: 10.1542/peds.2009-2987
10. Ono M, Goerler H, Breymann T. Aneurysm of the aortic root in the setting of Wiskott-Aldrich syndrome. *Cardiol Young.* 2009;19(2):212-215. DOI: 10.1017/S1047951109003564
11. Onalan MA, Sayin OA, Tireli E. Surgical resection of thoracic aortic aneurysms in Wiskott-Aldrich syndrome. *Heart Surg Forum.* 2018;21(4):E305-E306. DOI: 10.1532/hcf.1972
12. Wood G, Booth K, Khan Z, Biss T, Roysam C, Dark J. Descending aortic aneurysm in Wiskott-Aldrich syndrome: options for repair. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2017;25(9):635-637. DOI: 10.1177/0218492317738386
13. Narayan P, Alwair H, Bryan AJ. Surgical resection of sequential thoracic aortic aneurysms in Wiskott-Aldrich syndrome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2004;3(2):346-348. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.10.005
14. van Son JA, O'Marcaigh AS, Edwards WD, Julsrud PR, Danielson GK. Successful resection of thoracic aortic aneurysms in Wiskott-Aldrich syndrome. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):685-687. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00171-G

Atopy patch tests are not recommended for the evaluation of food protein-induced enterocolitis syndrome

Las pruebas de parche no están recomendadas en la evaluación del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias

Con sumo interés hemos leído el caso presentado por González Cruz *et al.*,¹ en el que se describe la presentación clínica del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (SEIPA), así como su diagnóstico y tratamiento. Nos llamó la atención que los autores describan la prueba de parche como método de corroboración diagnóstica de esa enfermedad. La guía internacional más reciente² no pudo realizar recomendación alguna respecto a su uso debido a los resultados contradictorios obtenidos en estudios clínicos. En el consenso español entre pediatras de atención primaria, gastroenterólogos pediatras y alergólogos pediatras³ no se recomienda la prueba de parche para la confirmación diagnóstica del SEIPA inducido por proteína de la leche de vaca, el desencadenante más común de esta entidad.

Las manifestaciones del SEIPA han sido extensamente caracterizadas, mientras que la fisiopatología del cuadro clínico aún es poco conocida. El papel de las células T específicas es controversial y está lejos de ser esclarecido. Berin *et al.*, en un estudio pionero, no encontraron respuestas antígeno-específicas mediadas por células T en la sangre periférica de individuos con SEIPA durante la realización de pruebas de reto oral, y demostraron la presencia de activación sistémica del sistema inmune innato.⁴

Por otra parte, el uso de la prueba de parche en alergias alimentarias no mediadas por IgE depende de la respuesta de las células T, por lo que se ha propuesto el siguiente mecanismo: después de la inmunización oral por antígenos alimentarios, la exposición cutánea causa la reprogramación de las células T con receptores dirigidos al intestino hacia la expresión de receptores dirigidos a la piel. Esta reprogramación en los ganglios linfáticos y posterior migración cutánea provocaría las lesiones características de una prueba de parche positiva.⁵

La posible poca relevancia de la respuesta T específica en SEIPA pudiera explicar el mal desempeño de la prueba de parche. Es necesario aclarar que para un mejor entendimiento de la inmunidad celular en el SEIPA se requieren estudios clínicos que exploren las

Mario Alberto Ynga-Durand,¹
0000-0002-8586-3993

Carlos García,²
0000-0003-1066-6511

Aldo Arturo Reséndiz-Albor¹
0000-0003-1415-5524

¹Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Sección de Investigación y Posgrado, Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 3, Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Querétaro, México

Correspondencia: Mario Alberto Ynga-Durand.
ynrand@gmail.com

Recibido: 2019-08-26

Aceptado: 2019-10-03

DOI: 10.29262/ram.v67i1.663

Este artículo debe citarse como: Ynga-Durand MA, García C, Reséndiz-Albor AA. Las pruebas de parche no están recomendadas en la evaluación del síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):94-95



poblaciones linfocitarias gastrointestinales, aunque por el momento no se dispone de tales datos. Cabe resaltar que la prueba de parche puede tener utilidad en otras alergias alimentarias no mediadas por IgE, como en los pacientes con alergia alimentaria y dermatitis atópica; no obstante, la falta de estandarización dificulta la interpretación sistemática de los resultados.⁶

Consideramos que el reporte de González Cruz *et al.* es útil para informar la necesidad de mantener la sospecha diagnóstica de SEIPA en casos como el descrito, sin embargo, con base en los estudios clínicos disponibles y la evidencia reciente de su inmunopatología, la prueba de parche en su forma actual no debe ser considerada para la corroboración de SEIPA o como método rutinario de su diagnóstico. De igual forma, consideramos que el estudio de las enfermedades gastrointestinales inmunes, como el SEIPA, es el escenario ideal para un enfoque traslacional que propicie el intercambio académico entre la clínica y el laboratorio.

Referencias

1. González-Cruz MA, Ferreiro-Marín A, Meave-Cueva LG, Muriel-Vizcaino R. Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de los alimentos. Reporte de caso. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(2):257-262. DOI: 10.29262/ram.v66i2.530
2. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Executive summary-workgroup report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1111-1126. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.966
3. Espín-Jaime B, Díaz-Martín JJ, Blesa-Baviera LC, Claver-Monzón A, Hernández-Hernández A, García-Burriel JI, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Barc).* 2019;90(3):193.e1-193.e11. DOI: 10.1016/j.anpedi.2018.11.007
4. Goswami R, Blazquez AB, Kosoy R, Rahman A, Nowak-Wegrzyn A, Berin MC. Systemic innate immune activation in food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1885-1896. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.971
5. Oyoshi MK, Elkhail A, Scott JE, Wurbel MA, Hornick JL, Campbell JJ, et al. Epicutaneous challenge of orally immunized mice redirects antigen-specific gut-homing T cells to the skin. *J Clin Invest.* 2011;121(6):2210-2220. DOI: 10.1172/JCI43586
6. Luo Y, Zhang GQ, Li ZY. The diagnostic value of APT for food allergy in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(4):451-461. DOI: 10.1111/pai.13031