





#### Mesa directiva

##### Presidente

Dr. Elías Medina Segura  
medinalergias@hotmail.com

##### Secretaria

Dra. Angélica Iturburu

##### Tesorero

Dra. Gabriela Escobar

##### Comisaria

Dra. Claudia Gallego

##### Vicepresidente

Dra. Ma. Antonia Rivera

##### Secretario Suplente

Dra. Rocío Hernández

##### Tesorero Suplente

Dra. Virginia Blandón

#### Comité editorial

##### Editor

Guillermo Guidos Fogelbach

Profesor del Instituto Politécnico Nacional, México

##### Coeditor

Dr. César Augusto Sandino Reyes-López

Profesor del Instituto Politécnico Nacional, México

#### Editores de sección

##### Alergia a alimentos

Dr. Alberto Contreras Verdusco

Profesor del Instituto Politécnico Nacional, México

##### Alergia en piel

Dr. José Jesús López Tiro

Profesor del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México

Dra. Freya Helena Campos

Hospital Pemex Sur, México

##### Asma

Dr. Guillermo Velázquez Sámano

Profesor de la Secretaría de Salud, Hospital General de México, México

Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez

Secretaría de Salud, México

##### Inmunodeficiencias

Dra. María Eugenia Vargas Camaño

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

##### Inmunología básica

Dra. Laura Berrón Ruiz

Profesora del Instituto Politécnico Nacional, México

##### Medio ambiente y alergia

Dra. Marilyn Urrutia Pereira

Profesora de la Universidad Federal do Pampa, Brasil

##### Misceláneos

Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez

Profesora del Instituto Politécnico Nacional, México

##### Rinitis

Dra. María Isabel Castrejón Vázquez

Profesora del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México

#### Comité editorial internacional

Dr. German Dario Ramon

- Argentina

Dr. Dirceu Solé

- Profesor de la Universidad Federal de São Paulo, Brazil

Dr. Jorge Sánchez Caraballo

- Profesor de la Universidad de Antioquia, Colombia

Dr. Ivan Cherrez Ojeda

- Profesor de la Universidad de Especialidades Espiritu Santo (UEES)

Dr. Hector Badellino

- Profesor de la Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales, Argentina

Dr. Herberto José Chong Neto

- Profesor de la Universidad Federal do Pampa, Brasil

Dra. Patricia Latour Staffeld

- República Dominicana

Revista Alergia México, año 69, núm. 3, julio-septiembre 2022, 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.

Editor responsable: Guillermo Guidos Fogelbach. 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 a los autores y a Revista Alergia México.

Publicación editada por Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A.C. Diseño: Diana Gabriela Salazar Rodríguez. Coordinación editorial: Víctor Eduardo Aguirre Alanis.

## Contenido

## Contents

### Artículos originales

- 105 **Prevalencia de alergia a la leche de vaca e intolerancia a la lactosa en adolescentes tardíos mexicanos**  
Angie Bedolla-Pulido, Jaime Morales-Romero, Dante Daniel Hernández-Colín, Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido, Carlos Meza-López, Martín Bedolla-Barajas
- 109 **Deficiencia de adhesión leucocitaria: detección de los primeros casos en Paraguay**  
Diana Sanabria, Vivian Giménez, Celia Martínez-de Cuellar, Sara Benegas, Ana María Godoy, María Mercedes Carpinelli, Guadalupe Olmedo, Sandra De los Santos
- 119 **Frecuencia de alergia alimentaria en estudiantes de medicina humana de una universidad privada**  
María J. Rojas-Puell, Danna Salazar-Gastelu, Fernando M. Runzer-Colmenares, Alejandra Medina-Hernández

### Artículo de Revisión

- 125 **Prueba de activación de basófilos en el seguimiento de pacientes que reciben inmunoterapia con veneno de himenópteros: revisión de la evidencia actual**  
Virginia Rodríguez-Vázquez, Sara López Freire, Paula Méndez Brea, María Teresa González Fernández, Cristian Hernández Pérez, Carmen Vidal

### Casos clínicos

- 138 **Angioedema hereditario por bradiginina. Reporte de Caso**  
Luiz Marcelo Pimenta e-Silva, Fernando Oliveira-dos Santos, Flávia Rodrigues-de Oliveira, Giovanna Marcilio-Santos, Jyly Margit Janicsek-Wolff Dick
- 142 **Mastocitoma solitario. Comunicación de un caso**  
Camila Delgadillo-Jordán, Carla Barbini, Anibal Parigini, Pamela Figueroa, Javier Anaya, Corina Bussó
- 146 **Síndrome de tormenta de citocinas y síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki: reporte de un caso**  
Raúl Alberto-Montero Vázquez
- 151 **Eritema exudativo multiforme provocado por hidroxicloroquina, diagnosticado mediante pruebas epicutáneas: reporte de un caso**  
Araceli Castro-Jiménez, Alejandro Raúl Gratacós-Gómez, Fernando Florido-López

### Original articles

- 105 **Prevalence of cow's milk allergy and lactose intolerance among Mexican late adolescents**  
Angie Bedolla-Pulido, Jaime Morales-Romero, Dante Daniel Hernández-Colín, Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido, Carlos Meza-López, Martín Bedolla-Barajas
- 109 **Leucocyte adhesion deficiency: detection of the first cases in Paraguay**  
Diana Sanabria, Vivian Giménez, Celia Martínez-de Cuellar, Sara Benegas, Ana María Godoy, María Mercedes Carpinelli, Guadalupe Olmedo, Sandra De los Santos
- 119 **Frequency of food allergy in students of human medicine of a private university**  
María J. Rojas-Puell, Danna Salazar-Gastelu, Fernando M. Runzer-Colmenares, Alejandra Medina-Hernández

### Review article

- 125 **Basophil activation test to follow-up of patients treated with hymenoptera venom immunotherapy: a review of current evidence**  
Virginia Rodríguez-Vázquez, Sara López Freire, Paula Méndez Brea, María Teresa González Fernández, Cristian Hernández Pérez, Carmen Vidal

### Clinical cases

- 138 **Hereditary bradykinin angioedema. Case report**  
Luiz Marcelo Pimenta e-Silva, Fernando Oliveira-dos Santos, Flávia Rodrigues-de Oliveira, Giovanna Marcilio-Santos, Jyly Margit Janicsek-Wolff Dick
- 142 **Solitary mast cell tumor. A case communication**  
Camila Delgadillo-Jordán, Carla Barbini, Anibal Parigini, Pamela Figueroa, Javier Anaya, Corina Bussó
- 146 **Kawasaki disease cytokine release syndrome and Kawasaki disease shock syndrome: A case report**  
Raúl Alberto-Montero Vázquez
- 151 **Multiform exudative erythema caused by hydroxychloroquine, diagnosed by epicutaneous tests: A case report**  
Araceli Castro-Jiménez, Alejandro Raúl Gratacós-Gómez, Fernando Florido-López



## Prevalencia de alergia a la leche de vaca e intolerancia a la lactosa en adolescentes tardíos mexicanos

### Prevalence of cow's milk allergy and lactose intolerance among Mexican late adolescents

Angie Bedolla-Pulido,<sup>1</sup> Jaime Morales-Romero,<sup>2</sup> Dante Daniel Hernández-Colín,<sup>3</sup> Tonatiuh Ramses Bedolla-Pulido,<sup>4</sup> Carlos Meza-López,<sup>4</sup> Martín Bedolla-Barajas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Guadalajara, Centro Universitario en Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco.

<sup>2</sup> Universidad Veracruzana, Instituto de Salud Pública, Xalapa, Veracruz.

<sup>3</sup> División de Medicina Interna, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, Jalisco.

<sup>4</sup> Servicio de Pediatría. Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, Jalisco.

Recibido: 05-05-2022

Aceptado: 28-09-2022

Publicado: 16-01-2023

DOI: 10.29262/ram.v69i3.1120

Correspondencia:

Martín Bedolla Barajas  
drmbedbar@gmail.com

#### ORCID

Angie Bedolla Pulido

0000-0001-5917-0715

Jaime Morales Romero

0000-0002-1492-1797

Dante Daniel Hernández Colín

0000-0002-2424-9455

Tonatiuh Ramses Bedolla Pulido

0000-0002-5292-0728

Carlos Meza López

0000-0002-8720-4289

Martín Bedolla Barajas

0000-0003-4915-1582

#### Resumen

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca e intolerancia a la lactosa en una muestra de adolescentes tardíos.

**Métodos:** Estudio transversal con base poblacional, en el que se analizaron los datos de pacientes adolescentes de 15 a 18 años.

**Resultados:** Se registraron 1992 estudiantes. La prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca fue de 1.4% (IC95%: 0.9% a 2.0%) y de intolerancia a la lactosa de 0.5% (IC95%: 0.2% a 0.8%). Los adolescentes con alergia a la proteína de la leche de vaca tuvieron menos síntomas gastrointestinales ( $p = 0.036$ ), pero más molestias cutáneas ( $p < 0.001$ ) y respiratorias ( $p = 0.028$ ) que los adolescentes con intolerancia a la lactosa.

**Conclusiones:** Las manifestaciones asociadas con el consumo de leche de vaca en adolescentes tardíos corresponden, principalmente, a la alergia de la proteína de la leche de vaca que a la intolerancia a la lactosa.

**Palabras clave:** Hipersensibilidad a alimentos; Adolescentes; Alergia a la leche de vaca; Intolerancia a la lactosa

#### Abstract

**Objective:** To determine the prevalence of cow's milk allergy and lactose intolerance in a sample of late adolescents.

**Methods:** Through a population-based study, data corresponding to students with aged 15 to 18 years were analyzed.

**Results:** A total of 1992 adolescents was analyzed. The prevalence of cow's milk allergy was 1.4% (95% CI: 0.2% to 0.8%) and the prevalence of lactose intolerance was 0.5% (95% CI: 0.2% to 0.8%). Adolescents with cow's milk allergy had fewer gastrointestinal symptoms ( $p = 0.036$ ), but more skin ( $p < 0.001$ ) and respiratory ( $p = 0.028$ ) ailments than adolescents with lactose intolerance.

**Conclusions:** The manifestations associated with cow's milk consumption in late adolescents seem to correspond mainly to cow's milk allergy than to lactose intolerance.

**Key words:** Food hypersensitivity; Adolescents; Cow's milk allergy; Lactose intolerance





## Introducción

La leche de vaca es uno de los principales alimentos de la dieta de los niños y es ampliamente reconocida por sus grandes aportes nutricionales; sin embargo, en algunas ocasiones su consumo puede relacionarse con diversas manifestaciones clínicas.

La prevalencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca en niños menores de 1 año puede ser, incluso, del 7.5%.<sup>1</sup> En algunas regiones del mundo se ha observado un incremento en la prevalencia en los últimos años.<sup>2</sup> En tanto, la prevalencia de intolerancia a la lactosa es del 11%.<sup>3</sup>

La mayor parte de la evidencia relacionada con alergia a la proteína de la leche de vaca se ha centrado en la etapa infantil y poco se sabe acerca de la etapa tardía de la niñez; así mismo, los síntomas relacionados con intolerancia a la lactosa no se han analizado recientemente.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca e intolerancia a la lactosa en una muestra de adolescentes tardíos, además de describir las manifestaciones clínicas más frecuentemente.

## Métodos

Estudio transversal con base poblacional, en el que se analizaron los datos de adolescentes de 15 a 18 años (todos estudiantes en la ciudad de Guadalajara), entre abril y junio de 2016.

El estudio se trata de un análisis secundario, cuya metodología se ha descrito previamente.<sup>4</sup> Los datos se obtuvieron por muestreo probabilístico, estratificado y por conglomerados. La ciudad de Guadalajara está dividida en 7 zonas administrativas (estratos), para cada una se seleccionó al menos una escuela (conglomerados) y por la técnica de asignación proporcional, cada zona administrativa (estrato) aportó una sub-muestra de alumnos. De cada escuela se seleccionó un grupo de cada grado escolar (6 estratos en total) al azar, y a través de números aleatorios se eligieron los alumnos para participar en el estudio.

La prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca se determinó con un cuestionario estructurado,<sup>5</sup> que incluyó preguntas encaminadas a identificar sujetos con manifestaciones inducidas por el consumo de leche de vaca o sus derivados. También se interrogó por edad, sexo, historia personal y familiar de enfermedades alérgicas.

Para identificar los probables casos de alergia a la proteína de la leche de vaca, inicialmente se les planteó la siguiente pregunta: *¿Usted sufre de reacciones alérgicas después de comer alimentos o tomar bebidas?*<sup>5</sup> Si la respuesta fue afirmativa, entonces se cuestionó para conocer si estas manifestaciones estaban inducidas por el consumo de leche de vaca o sus derivados (hipersensibilidad); aquí se incluyeron los casos que respondieron afirmativamente, independiente del antecedente o las pruebas confirmatorias.<sup>6</sup> En cuanto a la definición de alergia a la proteína de la leche de vaca, se adaptó la propuesta por Sicherer y sus colaboradores.<sup>7</sup> La reacción sistémica desencadenada por la leche de vaca incluyó a los sujetos que tuvieron afectación de dos o más órganos o sistemas. Para fines de la investigación, el resto de los estudiantes que tuvieron manifestaciones después del consumo de la leche de vaca y que no cumplieron con alguna de las definiciones anteriores se incluyeron en el grupo de intolerancia a la lactosa.

## Análisis estadístico

La prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca e intolerancia a la lactosa se estimó al dividir la frecuencia de casos probables entre la cantidad total de la población de adolescentes que participaron en el estudio. De manera complementaria se estimaron intervalos de confianza (IC) al 95% para proporciones. El contraste de las variables cuantitativas se hizo con la prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo el valor de  $p \leq 0.05$ . Los datos se analizaron con el programa IBM® SPSS® Statistics 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Esta investigación fue aprobada por El Comité de Ética e Investigación del Hospital sede. Los participantes dieron su consentimiento verbal para incluirlos en el estudio.

## Resultados

Se incluyeron 1992 adolescentes; 37 tuvieron algún tipo de reacción adversa después consumir la leche de vaca. La prevalencia de hipersensibilidad a la leche de vaca fue del 1.9% (IC95%: 1.3% a 2.6%); solo 27 sujetos cumplieron con los criterios de probable alergia a la proteína de la leche de vaca, para estimar una prevalencia del 1.4% (IC95%: 0.9% a 2.0%). Por su parte, la prevalencia de intolerancia a la lactosa fue de 0.5% (IC95%: 0.2% a 0.8%). Al com-

parar los adolescentes con alergia a la proteína de la leche de vaca *versus* intolerancia a la lactosa, no se observó diferencia significativa en cuanto a la historia personal o familiar de enfermedad alérgica (**Cuadro 1**). En general, los síntomas cutáneos y respiratorios fueron más frecuentes en los adolescentes con alergia a la proteína de la leche de vaca ( $p < 0.0001$  y  $0.028$ , respectivamente), mientras que las manifestaciones intestinales predominaron en los adolescentes con intolerancia a la lactosa ( $p = 0.036$ ), sobre todo diarrea y flatulencias. Del total de la población, solo se registró 1 caso de reacción sistémica inducida por la leche de vaca en el grupo de alergia a la proteína de la leche de vaca (0.05%; IC95%: 0% a 0.3%).

## Discusión

Diversos estudios muestran que la prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca es mayor durante los primeros años de la vida, con cifras que varían de 0.08% a 7.5%.<sup>1,8</sup> En la población adulta de Estados Unidos se ha estimado una frecuencia de alergia a la proteína de la leche de vaca del 1.9%<sup>9</sup> y en México del 10.7%.<sup>3</sup> La prevalencia observada en nuestro estudio (1.4%) se posiciona en un punto bajo; sin embargo, los resultados sugieren que la alergia a la proteína de la leche de vaca sigue siendo un problema frecuente en etapas tardías de la niñez.

Respecto a la prevalencia de intolerancia a la lactosa, un estudio efectuado en Estados Unidos reportó que 7.2% de la población adulta caucásica tuvo síntomas compatibles con este tipo de intolerancia; mientras que en la Hispanoamericana y Afroamericana se han registrado cifras del 10% y 19.5%, respectivamente.<sup>10</sup> Una investigación realizada en México estimó que el 10.7% de los estudiantes de una universidad pública tuvieron antecedentes compatibles con intolerancia a la lactosa.<sup>3</sup> Con base en esto, parece que la intolerancia a la lactosa observada (0.5%) no representa un problema mayor en los adolescentes tardíos estudiados.

En cuanto a los síntomas relacionadas con alergia a la proteína de la leche de vaca, en los adolescentes predominaron las alteraciones cutáneas, que es consistente con la información disponible en la bibliografía.<sup>1,11</sup> En relación con las reacciones anafilácticas, la leche de vaca es uno de los principales alimentos que induce este tipo de eventos en los niños. En nuestro estudio observamos solo 1 caso de anafilaxia de los 27 con probable alergia a la proteína de la leche de vaca (3.7%). Previamente se ha señalado que el 9% de los niños con este tipo de alergia puede sufrir una reacción anafiláctica y 15% manifestar síntomas graves (estridor o sibilancias) después de consumir leche de vaca.<sup>12</sup>

**Cuadro 1.** Características de la población con alergia a la proteína la leche de vaca e intolerancia a la lactosa.

VARIABLES, n (%)	APLV n = 27	IL n = 10	p
<b>Sexo</b>			0.614
Mujer	16 (59.3)	5 (50.0)	
Hombre	11 (40.7)	5 (50.0)	
<b>Consumo actual de tabaco</b>	1 (3.7)	3 (30.0)	0.052
<b>Historia personal de enfermedad atópica</b>			
Asma	3 (11.1)	3 (30.0)	0.313
Rinitis alérgica	7 (25.9)	2 (20.0)	0.999
Dermatitis atópica	4 (14.8)	1 (10.0)	0.999
<b>Historia familiar de enfermedad atópica</b>			
Asma	14 (51.9)	4 (40.0)	0.714
Rinitis alérgica	2 (7.4)	2 (20.0)	0.291
Dermatitis atópica	2 (7.4)	1 (10.0)	0.999

APLV: Alergia a la proteína de leche de vaca; IL: intolerancia a la lactosa.  
Valor de p, obtenido por  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher.

Las limitaciones de este estudio son: 1) la falta de pruebas confirmatorias de alergia a la proteína de la leche de vaca e intolerancia a la lactosa, y 2) el diseño de investigación, pues al tratarse de un estudio transversal, no es posible distinguir los casos con alergia a la proteína de la leche de vaca previos o recientes. Entre las fortalezas del estudio destacan el gran tamaño de la población y las características del muestreo.

## Conclusiones

La prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca en adolescentes tardíos es mayor que la de intolerancia a la lactosa. Al parecer, los adolescentes tardíos en esta región de México tienen pocas alteraciones asociadas con el consumo de leche de vaca. Mayor número de estudios con base poblacional, examinados a determinar la prevalencia de ambos problemas en todo México, se hacen necesarios.

## Referencias

- Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89:33-7. doi: 10.1016/s1081-1206(10)62120-5.
- Mehaudy R, Parisi C, Petriz N, et al. Prevalence of cow's milk protein allergy among children in a university community hospital. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116:219-23. doi: 10.5546/aap.2018.eng.219.
- Domínguez V, Flores-Merino MV, Morales-Romero J, et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca o intolerancia a lactosa: un estudio transversal en estudiantes universitarios. *Rev Alerg Mex.* 2019;66:394-402. doi: 10.29262/ram.v66i4.640.
- Bedolla-Pulido TR, Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, et al. Self-reported hypersensitivity and allergy to foods amongst Mexican adolescents: Prevalence and associated factors. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019 47:246-53. doi: 10.1016/j.aller.2018.09.004.
- Puente-Fernández C, Maya-Hernández RL, Flores-Merino MV, et al. Self-reported prevalence and risk factors associated with food hypersensitivity in Mexican young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116:523-27. doi: 10.1016/j.anai.2016.03.010.
- Ben-Shoshan M, Harrington DW, Soller L, et al. A population-based study on peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy prevalence in Canada. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 1327-35. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.015.
- Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Burks AW, et al. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:559-62. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70224-1.
- Kim M, Lee JY, Jeon HY, et al. Prevalence of Immediate-Type Food Allergy in Korean Schoolchildren in 2015: A Nationwide, Population-based Study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017; 9:410-16. doi: 10.4168/aaair.2017.9.5.410.
- Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults. *JAMA Netw Open.* 2019; 2:e185630. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630.
- Nicklas TA, Qu H, Hughes SO, et al. Self-perceived lactose intolerance results in lower intakes of calcium and dairy foods and is associated with hypertension and diabetes in adults. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:191-8. doi: 10.3945/ajcn.110.009860.
- Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, et al; Food allergy committee of SEICAP (Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology). Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015; 43:507-26. doi: 10.1016/j.aller.2015.01.003.
- Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. *Clin Pediatr (Phila).* 2016; 55:1054-63. doi: 10.1177/0009922816664512.



# Deficiencia de adhesión leucocitaria: detección de los primeros casos en Paraguay

## Leucocyte adhesion deficiency: detection of the first cases in Paraguay

Diana Sanabria,<sup>1</sup> Vivian Giménez,<sup>1</sup> Celia Martínez-de Cuellar,<sup>2</sup> Sara Benegas,<sup>1</sup> Ana María Godoy,<sup>1</sup> María Mercedes Carpinelli,<sup>1</sup> Guadalupe Olmedo,<sup>3</sup> Sandra De los Santos<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidad Nacional de Asunción, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Departamento de Inmunología, San Lorenzo, Paraguay.

<sup>2</sup> Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto de Medicina Tropical, Centro Nacional de Referencia de Inmunodeficiencias Primarias, Asunción, Paraguay.

<sup>3</sup> Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Banco de Sangre del Centro Médico Hospital Nacional, Itauguá, Paraguay

Recibido: 07-06-2022

Aceptado: 22-10-2022

Publicado: 01-02-2023

DOI: 10.29262/ram.v69i3.1131

Correspondencia:

Diana Sanabria  
dsanabria@iics.una.py

### ORCID

Diana Sanabria

0000-0003-3287-4717

Vivian Giménez

0000-0003-1013-3942

Celia Martínez de Cuellar

0000-0003-3683-590X

Sara Benegas

0000-0002-0270-2837

Ana María Godoy

0000-0003-2575-3079

María Mercedes Carpinelli

0000-0002-5884-7517

Guadalupe Olmedo

0000-0003-2551-4836

Sandra De los Santos

0000-0001-5499-3691

### Resumen

**Objetivo:** Implementar la técnica diagnóstica para deficiencia de adhesión leucocitaria mediante la evaluación de la expresión de CD18 y CD15 en pacientes sanos y con sospecha clínica de la enfermedad.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo y transversal, llevado a cabo en pacientes pediátricos sanos que acudieron al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud y pacientes de hospitales públicos con sospecha clínica de deficiencia de adhesión leucocitaria. Se evaluaron las moléculas CD18 y CD15 en leucocitos periféricos por citometría de flujo, con la intención de estandarizar un rango normal en pacientes sanos. Se estableció el diagnóstico de deficiencia de adhesión leucocitaria, según la expresión disminuida de CD18 o CD15.

**Resultados:** Se evaluaron 60 pacientes pediátricos: 20 aparentemente sanos y 40 con sospecha clínica de deficiencia de adhesión leucocitaria; 12 de 20 pacientes sanos fueron varones (mediana de edad: 14 años) y 27 de 40 con sospecha de la enfermedad fueron mujeres (mediana de edad: 2 años). Predominaron la leucocitosis persistente y las infecciones respiratorias (32%). La expresión de CD18 y CD15 en pacientes sanos fue del 95-100% y en pacientes con sospecha de deficiencia de adhesión leucocitaria de 0-100%. Se identificó una paciente con 0% de expresión de CD18 (LAD-1) y otro con 0% de CD15 (LAD-2).

**Conclusiones:** La evaluación de las moléculas CD18 y CD15 permitió detectar los primeros casos de deficiencia de adhesión leucocitaria en Paraguay, que sirve de precedente y pone a punto la técnica para el diagnóstico de la enfermedad a nivel local.

**Palabras clave:** Síndrome de deficiencia de adhesión leucocitaria; Moléculas de adhesión celular; Citometría de flujo; leucocitosis.

### Abstract

**Objective:** To implement the diagnostic technique for leukocyte adhesion deficiency (LAD) by evaluating the expression of CD18 and CD15 in healthy patients and in a group with clinical suspicion.

**Methods:** Observational, descriptive, and cross-sectional study, carried out in pediatric patients attended in the Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, and patients from public hospitals with clinical suspicion of LAD were studied. The molecules CD18 and CD15 in peripheral blood leukocytes was evaluated by flow cytometry, establishing a normal range in healthy patients. The presence of LAD was established by decreased expression of CD18 or CD15.

**Results:** Sixty pediatric patients were evaluated: 20 apparently healthy and 40 with clinical suspicion of leukocyte adhesion deficiency; 12 of 20 healthy patients were male (median age: 14 years) and 27 of 40 with suspected disease were female (median age: 2 years). Persistent leukocytosis and respiratory tract (32%) infections predominated. The expression range of CD18 and CD15 in healthy patients was 95%-100%, and in patients with clinical suspicion it was 0%-100%. One patient with 0% of CD18 (LAD-1) and one patient with 0% of CD15 (LAD-2) were detected.

**Conclusions:** The implementation of a new diagnostic technique allowed to establish a normal range of CD18 and CD15 by flow cytometry, and it was possible to detect the first two cases of LAD in Paraguay.

**Keywords:** Leukocyte adhesion deficiency syndrome; Cell adhesion molecules; Flow cytometry; leukocytosis.



## Introducción

Las inmunodeficiencias primarias, actualmente denominadas errores innatos de la inmunidad, son trastornos genéticos poco frecuentes, crónicos y severos del sistema inmunitario, caracterizados por aumento de la susceptibilidad a infecciones, reacciones inflamatorias, autoinmunidad, malignidad y alergias, y se clasifican en: inmunodeficiencias de la inmunidad celular y humoral, deficiencias predominantes de anticuerpos, defectos congénitos del número o función de fagocitos entre otras deficiencias.<sup>1,2</sup>

Dentro de los defectos de fagocitos se describe una enfermedad con incidencia aproximada de 1:100,000 nacidos vivos denominada deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD, de “*Leucocyte adhesion deficiency*”, por sus siglas en inglés), caracterizada por alteración en la migración de los leucocitos desde los vasos sanguíneos al sitio de inflamación, manifestándose clínicamente con retraso en la caída del cordón umbilical, onfalitis e infecciones bacterianas recurrentes de la piel y las mucosas,<sup>3,4</sup> además de leucocitosis persistente en la sangre periférica, debido a la incapacidad de los leucocitos para adherirse al endotelio vascular y migrar al tejido.<sup>5,6</sup>

La deficiencia de adhesión leucocitaria se clasifica en tipo 1 (LAD-1), tipo 2 (LAD-2) y tipo 3 (LAD-3). La LAD-1 es un desorden autosómico recesivo provocado por mutaciones en el gen *ITGβ2* que codifica para la cadena β (CD18) de las integrinas β2, esenciales para la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular y la extravasación.<sup>7</sup> La LAD-2 es causada por mutaciones en el gen *SLC35C1*, que conduce a la expresión defectuosa de glicanos fucosilados, como el ligando de selectinas SLeX (CD15), que interviene en el rodamiento de los leucocitos sobre el endotelio vascular.<sup>8</sup> La citometría de flujo es una técnica útil en el diagnóstico de la enfermedad, donde se observa disminución o ausencia de CD18 (LAD-1) o CD15 (LAD-2) en la superficie de los leucocitos.<sup>9,10</sup> La confirmación molecular es importante para el consejo genético a la familia; no obstante, presentaría mayor dificultad de implementación en países de escasos recursos.

La mayor parte de los estudios asociados con deficiencia de adhesión leucocitaria provienen de países como India, Irán y Turquía,<sup>5,6,11</sup> y son escasos en Latinoamérica.<sup>12-14</sup> El primer caso en América del Sur fue reportado en 2012.<sup>15</sup> La Sociedad Latinoamericana para Inmunodeficiencias (LASID) registra actualmente

20 casos de LAD-1 y 2 de LAD-2.<sup>16</sup> En general, son alteraciones poco sospechadas y diagnosticadas. En Paraguay, el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS), de la Universidad Nacional de Asunción (UNA), es el único centro que ofrece pruebas para la detección de inmunodeficiencias primarias; sin embargo, el método para diagnosticar la deficiencia de adhesión leucocitaria no se encuentra disponible y no existen casos reportados hasta la fecha.

El objetivo de este estudio fue implementar la técnica diagnóstica para LAD-1 y LAD-2, mediante la evaluación de las moléculas CD18 y CD15 por citometría de flujo en pacientes pediátricos sanos y con sospecha clínica de deficiencia de adhesión leucocitaria.

## Métodos

Estudio observacional, descriptivo y de corte transversal, llevado a cabo en pacientes menores de 18 años, aparentemente sanos, y en pacientes con sospecha clínica de deficiencia de adhesión leucocitaria.

### Pacientes pediátricos sanos

Este grupo se estudió con el propósito de obtener los valores de referencia (normales) para las moléculas CD18 y CD15 en sangre periférica por citometría de flujo, lo que representó la estandarización y puesta a punto de la técnica diagnóstica para deficiencia de adhesión leucocitaria en nuestro laboratorio. En 2017 se incluyeron los pacientes pediátricos aparentemente sanos, según los siguientes criterios: 2 a 17 años, ambos géneros, que acudieron al centro de investigación (IICS-UNA) con indicación médica para el análisis de rutina por control general de salud o motivo prequirúrgico y buen estado general de salud los siete días previos al análisis. Se excluyeron los pacientes que refirieron fiebre, resfriado, infecciones, consumo de antibióticos, analgésicos o antigripales siete días previos al análisis, hospitalización tres meses previos al estudio, y quienes contaban con diagnóstico de alguna enfermedad inmuno-hematológica.

### Pacientes con sospecha clínica de deficiencia de adhesión leucocitaria

Los pacientes fueron seleccionados por médicos especialistas (infectología y asma, alergia e inmunología pediátricas) del Instituto de Medicina Tropical-IMT (Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social-MSPyBS) y del Hospital de Clínicas (Facultad

de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción-UNA). Se remitieron al centro de investigación (IICS-UNA) entre 2017-2019 y se incluyeron considerando los siguientes criterios: edad menor de 18 años, ambos géneros, coexistencia de leucocitosis persistente en sangre periférica ( $\geq 15000/\text{mm}^3$  en ausencia de infección y/o fiebre) y al menos una manifestación clínica sugerente de deficiencia de adhesión leucocitaria: retraso en la caída del cordón umbilical ( $>15$  días de nacido), onfalitis, infecciones bacterianas o fúngicas recurrentes en la piel o las mucosas, abscesos en la piel o los órganos, infecciones recurrentes de la vía respiratoria inferior (bronquitis, neumonías), periodontitis u osteomielitis recurrentes. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de enfermedad inmunológica y/o hematológica.

#### Marcaje de leucocitos de sangre periférica con anticuerpos monoclonales

La sangre venosa entera-EDTA (50 uL) fue dispensada en tres tubos comerciales para citometría de flujo (Falcon™, ThermoFisher, USA). A uno de los tubos se agregó 10 uL de anticuerpo monoclonal anti-CD18-FITC (ImmunoStep, Salamanca, España), a otro se adicionó 10 uL de anticuerpo monoclonal anti-CD15-PE (ImmunoStep, Salamanca, España) y otro más sirvió como control negativo (sin anticuerpo monoclonal). Los tubos se agitaron durante 10 segundos con vortex y se incubaron por 15 minutos a temperatura ambiente protegidos de la luz. Luego se realizó la lisis de los hematíes con 1 mL de FACS-Lysing (Becton Dickinson, San José CA, USA) diluido 1:20, incubándose por 20 minutos a temperatura ambiente y se protegieron de la luz. Después de centrifugar por 5 minutos a 1500 rpm, se eliminó el sobrenadante y se resuspendió el sedimento de los leucocitos con 1 mL de FACS-flow (Becton Dickinson, San José CA, USA).

#### Evaluación de las moléculas CD18 y CD15 por citometría de flujo

El análisis de expresión de CD18 y CD15 se realizó por adquisición de los tubos procedentes de la marcaje previa con anticuerpos monoclonales y el control negativo, utilizando un citómetro de flujo de tres colores (FACSCalibur, Becton Dickinson, USA) y mediante el programa CellQuest. Se evaluó la población de

granulocitos (neutrófilos), delimitando la región donde se ubicaron en el gráfico de FSC (dispersión frontal de luz) vs SSC (dispersión lateral de luz), contando un mínimo de 10,000 eventos por tubo analizado, y mediante un histograma de fluorescencia se determinó el porcentaje de células que expresaron CD18 y CD15 en dicha región, valores que correspondieron al grado de expresión de las moléculas de adhesión leucocitaria estudiadas. Previamente se ajustaron los voltajes requeridos para los detectores de FSC, SSC, FL-1 (fluorescencia de FITC) y FL-2 (fluorescencia de PE), con la finalidad de optimizar el análisis.

#### Caracterización clínico-demográfica de pacientes y definición de LAD

En el grupo de pacientes con sospecha clínica de deficiencia de adhesión leucocitaria se aplicó un cuestionario para recolectar los datos de: edad, género, procedencia, situación escolar, infección recurrente, edad de inicio de las infecciones, cantidad de infecciones y hospitalizaciones (último año), recuento de leucocitos y porcentaje de neutrófilos en sangre periférica (último hemograma en la ficha clínica), y antecedentes familiares de inmunodeficiencias primarias. Se estableció el diagnóstico de deficiencia de adhesión leucocitaria en pacientes con leucocitosis persistente en sangre periférica e historia clínica de complicaciones del cordón umbilical (separación tardía y/u onfalitis) y/o infecciones recurrentes-severas de la piel o las mucosas luego de registrarse la disminución de la expresión de CD18 para LAD-1 o de CD15 para LAD-2.<sup>1,2,17</sup>

#### Consideraciones éticas

Los procedimientos se efectuaron en apego a las normas éticas, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado del responsable (padre, madre o encargado) de cada paciente pediátrico, y se respetó en todo momento la confidencialidad de los datos. Los pacientes con valores bajos de CD18 o CD15 fueron remitidos con un médico especialista en inmunodeficiencias primarias para establecer el diagnóstico y tratamiento (IMT-MSPyBS) de la enfermedad. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del IICS-UNA (Código P04/2017).

## Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 21 (IBM Corp. NY, US). Se aplicó estadística descriptiva utilizando medianas y rangos para las variables continuas, mientras que para las variables categóricas se emplearon frecuencias absolutas (n) y porcentajes (%). En el grupo de pacientes sanos se calculó el intervalo de referencia (normal) para el porcentaje de expresión de CD18 y CD15 mediante los percentiles  $P_{2,5}$  (límite inferior) y  $P_{97,5}$  (límite superior); en pacientes con sospecha clínica de deficiencia de adhesión leucocitaria, los valores por debajo de este límite se consideraron compatibles con la manifestación de la enfermedad.

## Resultados

### Caracterización de los pacientes

Se evaluaron 60 pacientes pediátricos: 20 aparentemente sanos y 40 con sospecha clínica de deficiencia de adhesión leucocitaria. En el grupo de pacientes sanos, estudiado para poner a punto la técnica diagnóstica de deficiencia de adhesión leucocitaria por citometría de flujo, el 60% fueron hombres y la mediana de edad fue de 14 años (rango: 7-15). En el grupo de pacientes con sospecha de deficiencia de adhesión leucocitaria, evaluado con la finalidad de detectar casos de la enfermedad, predominó el género femenino (68%), la mediana de edad fue de 2 años y la mayoría provenía de la ciudad de Asunción (Capital del país) o del Departamento Central (ciudades no muy distantes de la Capital). En estos últimos se observó leucocitosis en sangre periférica y predominaron las infecciones de la vía respiratoria inferior (32%) y de la piel (25%), con mediana de 1 año de edad para el inicio de las infecciones (**Cuadro 1**).

### Moléculas de adhesión leucocitaria en los pacientes pediátricos evaluados

Los niveles de expresión (%) de las moléculas CD18 y CD15 en la superficie celular de los neutrófilos se evaluaron por citometría de flujo. En los pacientes pediátricos sanos se observó un intervalo de 96 a 100% para CD18 y de 95 a 100% para CD15. En los sujetos con sospecha de deficiencia de adhesión leucocitaria, el rango fue de 0 a 100% para ambas moléculas. En el

**Cuadro 2** se enlista la expresión de CD18 y CD15 de la población de estudio. El intervalo establecido por los percentiles  $P_{2,5}$  y  $P_{97,5}$  en los pacientes sanos se consideró el rango de referencia (normal) para la expresión de estas moléculas.

### Detección de deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1 y tipo 2

En los pacientes pediátricos con sospecha de deficiencia de adhesión leucocitaria se encontró 1 caso de un paciente de género femenino con 0% de expresión de la molécula CD18 y 1 paciente de género masculino con 0% de la molécula CD15, es decir, ausencia total de las moléculas en la superficie de los neutrófilos en sangre periférica. Estos hallazgos indicaron la presencia de LAD-1 y LAD-2, respectivamente. En la **Figura 1** se muestran los resultados obtenidos por citometría de flujo para la expresión de CD18 y CD15 en un paciente pediátrico sano (**Figura 1A**), en la niña con LAD-1 (**Figura 1B**) y en el niño con LAD-2 (**Figura 1C**). En el paciente sano se observó expresión normal de CD18 y CD15, evidenciada por la señal (pico) de fluorescencia desplazada a la derecha en los histogramas; sin embargo, este desplazamiento de fluorescencia no se observó para la expresión de CD18 en la paciente con LAD-1 ni para la expresión de CD15 en el paciente con LAD-2, lo que indica ausencia total de las moléculas en los neutrófilos periféricos, y permite establecer el diagnóstico de deficiencia de adhesión leucocitaria en ambos pacientes.

### Caracterización de los pacientes con deficiencia de adhesión leucocitaria

En el **Cuadro 3** se observan las características demográficas, clínicas e inmuno-hematológicas de los pacientes con LAD-1 y LAD-2. La edad al momento del diagnóstico de la paciente con LAD-1 fue de 3 meses, en cambio, el retraso en el diagnóstico se observó en el paciente con LAD-2 de 12 años. Ambos tuvieron leucocitosis en sangre periférica (superior a 30,000/mm<sup>3</sup>), además de infecciones recurrentes-severas de la piel y de la vía respiratoria inferior. En el paciente con LAD-2 se documentó periodontitis, retraso del crecimiento y retardo mental, necesidad de cuidados intensivos (UTI), reacción postrasfusión sanguínea y evidencia de fenotipo Bombay por ausencia del antígeno-H en los eritrocitos.

## Discusión

La deficiencia de adhesión leucocitaria es un desorden excepcional de los leucocitos, caracterizada por migración defectuosa de los vasos sanguíneos al sitio de inflamación.<sup>18</sup> Se describen tres tipos: LAD-1, LAD-2 y LAD-3, este último supone la forma más rara. Cada

subtipo se distingue por expresión genética, inmunológica y clínica específicas, aunque todos cursan con infecciones recurrentes y severas.<sup>19</sup> En este estudio se determinó la expresión de CD18 y CD15 en pacientes sanos y se estandarizó la técnica diagnóstica para deficiencia de adhesión leucocitaria por citometría de

**Cuadro 1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes pediátricos con sospecha clínica de deficiencia de adhesión leucocitaria (n=40).

Características	Mediana (rango total)
Edad al momento del estudio (en años)	2 (0,1 – 16)
Edad de inicio de infecciones (en años)	1 (0,1 – 7)
Nº de infecciones (último año)	3 (2 – 6)
Nº de hospitalizaciones (último año)	2 (1 – 4)
Recuento de leucocitos en sangre periférica ( $\times 10^3$ /mm <sup>3</sup> )	19 (16 – 65)
% neutrófilos en sangre periférica (de la fórmula leucocitaria)	73 (48 – 79)
<b>Género</b>	<b>n (%)</b>
Femenino / masculino	27 (68) / 13 (32)
<b>Procedencia</b>	
Asunción o Departamento Central	23 (58)
Ciudades del interior del país	17 (42)
<b>Situación escolar (n=11)*</b>	
Asiste de forma irregular** por infecciones recurrentes	6 (54)
Abandonó la escuela por infecciones recurrentes	1 (9)
<b>Tipo de infección</b>	
Infecciones de la vía respiratoria inferior (bronquitis y/o neumonía)	13 (32)
Infección de piel	10 (25)
Abscesos en piel/órganos	7 (18)
Adenopatías	5 (12)
Complicaciones del cordón umbilical†	5 (12)
<b>Antecedente familiar relacionado con inmunodeficiencia primaria</b>	
Muerte infantil temprana	4 (10)
Caso de inmunodeficiencia primaria en la familia	2 (5)

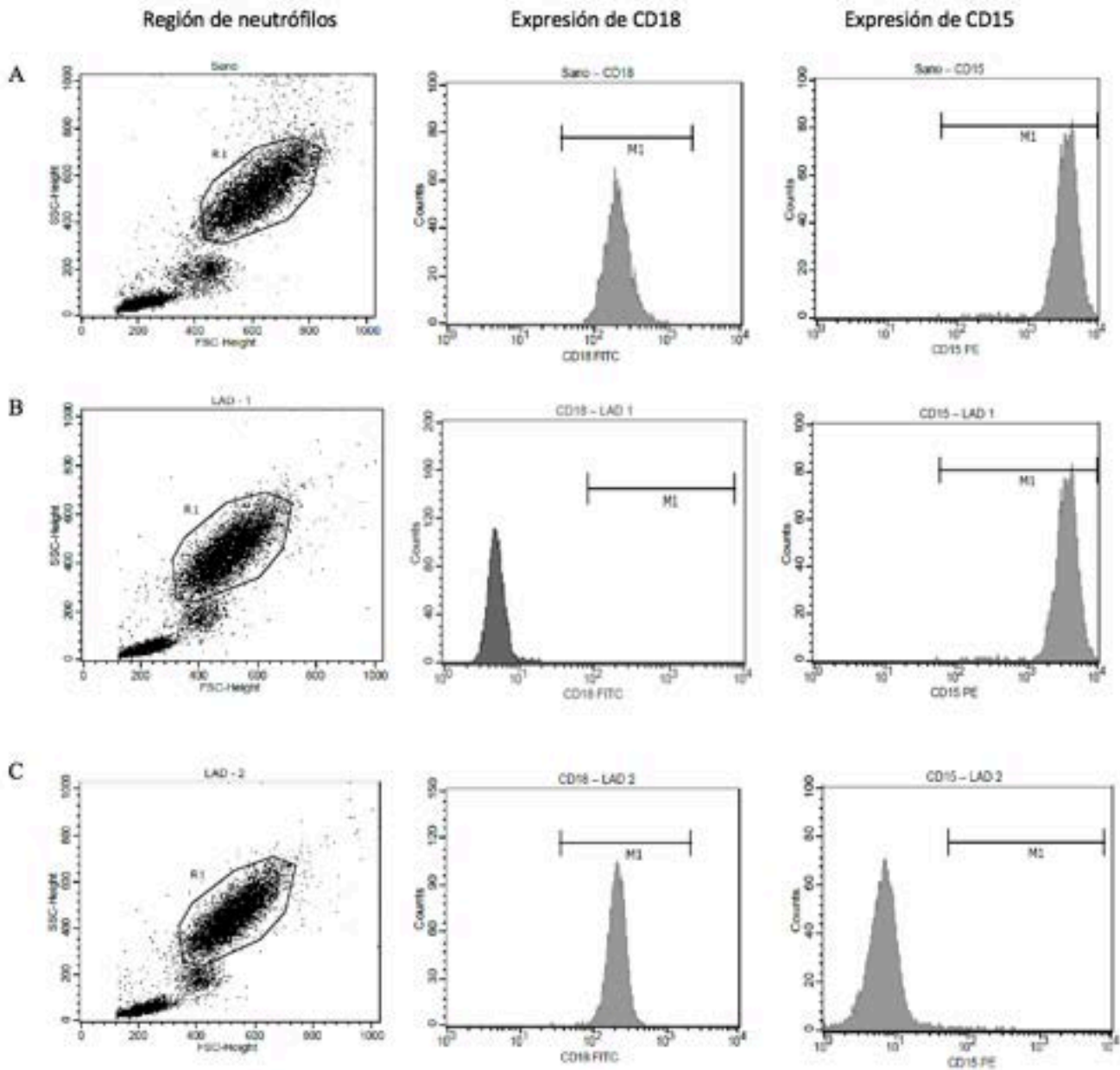
\*: niños de 5 a 12 años de edad; \*\*: ausencias frecuentes; †: separación tardía y/u onfalitis.

**Cuadro 2.** Expresión (%) de las moléculas de adhesión leucocitaria en pacientes pediátricos sanos y con sospecha clínica de deficiencia de adhesión leucocitaria (n=60).

Molécula de adhesión leucocitaria	Pacientes sanos (n=20)		Pacientes con sospecha de LAD (n=40)
	Mediana (Rango total)	P <sub>2,5</sub> - P <sub>97,5</sub>	Mediana (Rango total)
% CD18	100 (96 - 100)	96 - 100	99 (0 - 100)
% CD15	99 (95 - 100)	95 - 100	97 (0 - 100)

%; porcentaje; P: percentil





**Figura 1.** Diagramas de puntos e histogramas de fluorescencia por citometría de flujo para la expresión (%) de las moléculas CD18 y CD15 en la superficie de neutrófilos de sangre periférica: **(A)** Desplazamiento normal de la señal (pico) de fluorescencia en los histogramas de CD18 (99% de expresión) y CD15 (98% de expresión) de un paciente pediátrico sano; **(B)** sin desplazamiento del pico de fluorescencia para la molécula CD18 (0% de expresión) en la paciente con LAD-1; **(C)** sin desplazamiento de fluorescencia para la molécula CD15 (0% de expresión) en el paciente con LAD-2. *R1: región evaluada de granulocitos neutrófilos; M1: señal (pico) de fluorescencia que indica el porcentaje de expresión de las moléculas CD18 y CD15.*

flujo, estableciendo un intervalo normal de 95 a 100% para las moléculas. Este rango normal es el primero reportado en nuestro medio. Los estudios efectuados en Chile<sup>15</sup> y México<sup>14,20</sup> reportaron valores próximos a 100% de CD18 y CD15 en controles sanos. Es importante que cada laboratorio establezca sus valores de referencia, porque pueden variar según la población evaluada, la metodología y los equipos utilizados, incluso la interpretación de los resultados permite tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas.<sup>21</sup>

La evaluación de pacientes con sospecha clínica de deficiencia de adhesión leucocitaria, como parte del proceso de implementación de la técnica diagnóstica, permitió detectar dos casos de la enfermedad. En una niña de 3 meses de edad, con leucocitosis periférica persistente e infecciones recurrentes-severas, se observó 0% de expresión de CD18 y fue diagnosticada

con LAD-1. La deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1 se clasifica en severa, moderada o leve, según niveles de CD18, y en la forma severa existe <2% de expresión,<sup>3</sup> subtipo al que corresponde el caso detectado en este estudio. Para LAD-1 se reporta la separación tardía del cordón umbilical, onfalitis, infecciones bacterianas recurrentes de la piel o las mucosas, leucocitosis periférica persistente, gingivitis y periodontitis,<sup>4,6,22</sup> que en su mayor parte se observaron en la paciente con LAD-1 de este estudio.

De 1975 a 2017 se han reportado cerca de 323 casos de LAD-1, principalmente en la India, Irán y Estados Unidos.<sup>3</sup> Si bien el primer caso en América del Sur fue reportado en 2012,<sup>15</sup> en Paraguay no existía información de casos detectados al respecto. En caso de sospecha clínica importante de LAD-1, es indispensable llevar a cabo la determinación de la expresión de CD18

**Cuadro 3.** Caracterización de los pacientes con LAD-1 y LAD-2.

Características	Paciente con LAD-1	Paciente con LAD-2
<b>Demográficas</b>		
Edad de inicio de infecciones	1 mes	6 meses
Edad al diagnóstico	3 meses	12 años
<b>Género</b>	Femenino	Masculino
Procedencia	Depto. Central	Depto. Central
Situación escolar	-	Abandonó por infecciones
<b>Inmunológicas-hematológicas</b>		
Nivel de expresión de CD18	0%	100%
Nivel de expresión de CD15	92%	0%
Leucocitos /mm <sup>3</sup> (% neutrófilos)	65000 (78)	34200 (79)
Hemoglobina (g/dL)/Hematocrito (%)	11,4/36	9,2/33
Grupo sanguíneo "O" RH (antígeno-H)	Positivo (H+)	Positivo (H-), Bombay
<b>Clínicas</b>		
Infecciones de piel/abscesos	+/+	+/+
Infecciones de la vía respiratoria inferior (bronquitis, neumonías)	+	+
Osteomielitis y periodontitis	-	+
Hospitalizaciones frecuentes/UTI	+/-	+/+
Complicaciones del cordón umbilical	+	-
Reacción postrasfusión de sangre	-	+
Retraso del crecimiento y mental <sup>a</sup>	-	+
Autoinmunidad (AIJ)	-	+
Antecedente familiar de IDP <sup>b</sup>	-	+

Depto.: Departamento; UTI: unidad de terapia intensiva; AIJ: artritis idiopática juvenil; IDP: inmunodeficiencia primaria; <sup>a</sup>: con rasgos faciales distintivos; <sup>b</sup>: muerte infantil temprana en la familia

y CD11, seguido de la confirmación molecular;<sup>23,24</sup> no obstante, en países con limitado acceso a los recursos para el diagnóstico e investigación, la detección molecular presenta dificultades de implementación y la citometría de flujo constituye una herramienta valiosa para establecer el diagnóstico. Es importante sospechar y diagnosticar oportunamente la enfermedad, con la intención de ofrecer un tratamiento profiláctico para las infecciones, y de esta forma mejorar el pronóstico de los pacientes.<sup>17</sup> Una alternativa de tratamiento definitivo en pacientes con deficiencia de adhesión leucocitaria es el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas,<sup>4,7</sup> pero esta opción no se encuentra disponible aún en Paraguay.

En este estudio se detectó un paciente de 12 años con LAD-2, cuya característica clínico-inmunológica permitió establecer el diagnóstico, observándose 0% de expresión de CD15 por citometría de flujo. LAD-2 se origina por un defecto en el transportador de fucosa del Golgi y la fucosilación de glicoproteínas se encuentra alterada, sobre todo SLeX (CD15), un ligando de selectinas que interviene en el rodamiento de los leucocitos sobre el endotelio vascular.<sup>8,25</sup> En todo el mundo se han reportado menos de 20 casos de LAD-2.<sup>4,8,25,26</sup> Para esta deficiencia se describen infecciones pulmonares y periodontitis severa, rasgos faciales característicos (punta nasal ancha, lengua protuberante y mandíbula prominente), malformaciones físicas, baja estatura y retraso psicomotor,<sup>25,27</sup> así como retraso mental y del crecimiento.<sup>17</sup> La mayor parte de estas características clínicas fueron observadas en el paciente con LAD-2 de este estudio. También se han reportado complicaciones autoinmunitarias en sujetos con deficiencia de adhesión leucocitaria;<sup>28</sup> en el paciente con LAD-2 se documentó artritis idiopática juvenil.

La citometría de flujo es una técnica útil en la detección de LAD-2, para demostrar la ausencia de la molécula SLeX (CD15) en la superficie de los leucocitos; además, los pacientes carecen del antígeno-H en la superficie de los eritrocitos, resultando en el fenotipo Bombay.<sup>4</sup> En el paciente con LAD-2 de este estudio no se detectó el antígeno-H; por tanto, fue compatible con el fenotipo Bombay, y corresponde al primer caso detectado en Paraguay. Este hallazgo supone un dato relevante para transfusiones sanguíneas, pues los pacientes con fenotipo Bombay solo pueden recibir sangre del mismo fenotipo,<sup>8</sup> debido a la posibilidad de

reacción severa postrasfusión, que fue observada en nuestro paciente con LAD-2, en un episodio de hospitalización previo al diagnóstico y evaluación del antígeno-H.

Las limitaciones de este estudio se asocian con el tamaño reducido de la muestra (solo se estudiaron 40 pacientes con sospecha clínica de deficiencia de adhesión leucocitaria); sin embargo, se detectaron dos casos de la enfermedad, lo que resulta relevante considerando su baja frecuencia, e indica que los criterios de selección fueron robustos y mejoraría la sospecha y el diagnóstico. Otra limitante fue no evaluar la molécula CD11, porque se han reportado algunos casos de LAD-1 (mutación *ITGB2*) con expresión normal de CD18, pero funcionalmente defectuoso, donde la molécula CD11 funciona para establecer el diagnóstico.<sup>11,23</sup> La detección de LAD-3 debería incluirse para estudiar el gen *FERMT3*, porque no puede detectarse por citometría de flujo. Es importante mencionar que el diagnóstico definitivo se establece mediante el análisis de los genes *ITGB2* para LAD-1 y *SLC35C1* para LAD-2; no obstante, el estudio de CD18 y CD15 por citometría de flujo, además de las manifestaciones clínicas del paciente, es de gran ayuda para el diagnóstico, sobre todo en centros donde la confirmación genética no está disponible, y de esta forma pueda iniciarse el tratamiento profiláctico, encaminado a reducir la frecuencia y severidad de las infecciones. Por último, los pacientes estudiados tuvieron leucocitosis persistente e infecciones recurrentes-severas, por tanto, deben evaluarse otros componentes del sistema inmune en busca de otras inmunodeficiencias primarias en sujetos con CD18/CD15 normales, además, pueden considerarse las enfermedades alérgicas, hemato-oncológicas u otras alteraciones, según las manifestaciones clínicas observadas en todos los casos.

## Conclusión

Este estudio implementó una nueva técnica diagnóstica, mediante la evaluación de las moléculas CD18 y CD15 por citometría de flujo en pacientes sanos, lo que permitió su estandarización para establecer el diagnóstico de deficiencia de adhesión leucocitaria. La evaluación de las moléculas también permitió detectar los primeros casos de deficiencia de adhesión leucocitaria en Paraguay, lo que sirve de precedente y pone a punto la técnica para el diagnóstico de la enfermedad a nivel local.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Marisel Maldonado del Departamento de Medicina Tropical del IICS-UNA, por su colaboración con la traducción al inglés del resumen del artículo científico. Este estudio fue apoyado por los fondos de investigación del Rectorado de la Universidad Nacional de Asunción (UNA), en su convocatoria 2017.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

## Fuentes de financiamiento

Esta investigación no recibió subvención específica de ninguna agencia de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Referencias

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020;40(1):24–64. DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020;40(1):66–81. DOI: 10.1007/s10875-020-00758-x
3. Almarza-Novoa E, Kasbekar S, Thrasher AJ, et al. Leukocyte adhesion deficiency-I: A comprehensive review of all published cases. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(4):1418–1420.e10. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.12.008
4. Wolach B, Gavrieli R, Wolach O, et al. Leukocyte adhesion deficiency—A multicentre national experience. *Eur J Clin Invest* 2019;49(2):e13047. DOI: 10.1111/eci.13047
5. Yaz I, Ozbek B, Bildik HN, et al. Clinical and laboratory findings in patients with leukocyte adhesion deficiency type I: A multicenter study in Turkey. *Clin Exp Immunol* 2021;206(1):47–55. DOI: 10.1111/cei.13645
6. Teimourian S, De Boer M, Roos D, et al. Genetic Analysis of 13 Iranian Families with Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(1):E3–6. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001221
7. Das J, Sharma A, Jindal A, et al. Leukocyte adhesion defect: Where do we stand circa 2019? *Genes Dis* 2020;7(1):107–14. DOI: 10.1016/j.gendis.2019.07.012
8. Dauber A, Ercan A, Lee J, et al. Congenital disorder of fucosylation type 2c (LADII) presenting with short stature and developmental delay with minimal adhesion defect. *Hum Mol Genet* 2014;23(11):2880–7. DOI: 10.1093/hmg/ddu001
9. Kanegane H, Hoshino A, Okano T, et al. Flow cytometry-based diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Allergol Int* 2018;67(1):43–54. DOI: 10.1016/j.alit.2017.06.003
10. Rawat A, Arora K, Shandilya J, et al. Flow Cytometry for Diagnosis of Primary Immune Deficiencies—A Tertiary Center Experience From North India. *Front Immunol* 2019;10:1–11. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02111
11. Kampli PM, Bargir UA, Yadav RM, et al. Clinical and Genetic Spectrum of a Large Cohort of Patients With Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1 and 3: A Multicentric Study From India. *Front Immunol* 2020;11:1–7. DOI: 10.3389/fimmu.2020.612703
12. Delgado-Vega V, Ghia-Coronado C, Gómez-Valenzuela D, et al. Deficiencia de adhesión leucocitaria en un neonato: caso clínico. *Rev Ecuat Pediatr* 2017;18(2):20–2.
13. Olaya-Vargas A, Vollbrechhausen-Castelán L, Corcuera-Delgado CT, et al. Patient with leukocyte adhesion deficiency type 1 and double primary graft failure after hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Pediatr Mex* 2015;36(6):473–9.
14. Quero-Hernández A, Aspiros RZ, Rodríguez HT. Deficiencia en adhesión leucocitaria tipo I. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Mex Pediatría* 2007;74(2):80–3.
15. Vásquez-De Kartzow R, Jesam C, Nehgme V, et al. Leukocyte adhesion deficiency syndrome: report on the first case in Chile and South America. *Sao Paulo Med J* 2012;130(4):263–6. DOI: 10.1590/s1516-31802012000400011
16. LASID. Registry of Latin American Society for Immunodeficiencies. LASID PID Registry. [Consultado en marzo de 2022]. Disponible en: <https://lasidregistry.org/>
17. Bonilla F, Khan D, Ballas Z, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(5):1186–1205.e78. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.049
18. Hanna S, Etzioni A. Leukocyte adhesion deficiencies. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1250(1):50–5. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06389.x
19. van de Vijver E, van den Berg TK, Kuijpers TW. Leukocyte Adhesion Deficiencies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27(1):101–16. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.10.001
20. Yamazaki-Nakashimada M, Maravillas-Montero J, Berrón-Ruiz L, et al. Successful adjunctive immunoglobulin treatment in patients affected by leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD-1). *Immunol Res* 2015;1:260–8. DOI: 10.1007/s12026-014-8619-8
21. Sanabria D, Giménez V, Carpinelli MM, et al. Primera experiencia en Paraguay para determinación de valores de referencia

- por la técnica de dihidrorodamina (DHR) en la evaluación del estallido respiratorio de neutrófilos en niños sanos. *Pediatr (Asunción)* 2016;43(1):33–8. DOI: 10.18004/ped.2016.abril.33-38
22. Moutsopoulos NM, Chalmers NI, Barb JJ, et al. Subgingival Microbial Communities in Leukocyte Adhesion Deficiency and Their Relationship with Local Immunopathology. *PLoS Pathog* 2015;11(3):e1004698. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004698
  23. Levy-Mendelovich S, Rechavi E, Abuzaitoun O, et al. Highlighting the problematic reliance on CD18 for diagnosing leukocyte adhesion deficiency type 1. *Immunol Res* 2016;64(2):476–82. DOI: 10.1007/s12026-015-8706-5
  24. Cabanillas D, Regairaz L, Deswarte C, et al. Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1 (LAD1) with Expressed but Non-functional CD11/CD18. *J Clin Immunol* 2016;36(7):627–30. DOI: 10.1007/s10875-016-0322-1
  25. Knapp KM, Luu R, Baerenfaenger M, et al. Biallelic variants in SLC35C1 as a cause of isolated short stature with intellectual disability. *J Hum Genet* 2020;65(9):743–50. DOI: 10.1038/s10038-020-0764-4
  26. Phillips ML, Schwartz BR, Etzioni A, et al. Neutrophil adhesion in leukocyte adhesion deficiency syndrome type 2. *J Clin Invest* 1995;96(6):2898–906. DOI: 10.1172/JCI118361
  27. Gazit Y, Mory A, Etzioni A, et al. Leukocyte adhesion deficiency type II: Long-term follow-up and review of the literature. *J Clin Immunol* 2010;30(2):308–13. DOI: 10.1007/s10875-009-9354-0
  28. De Rose DU, Giliani S, Notarangelo LD, et al. Long term outcome of eight patients with type 1 Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD-1): Not only infections, but high risk of autoimmune complications. *Clin Immunol* 2018;191:75–80. DOI: 10.1016/j.clim.2018.03.005



# Frecuencia de alergia alimentaria en estudiantes de medicina humana de una universidad privada

## Frequency of food allergy in students of human medicine of a private university

María J. Rojas-Puell,<sup>1</sup> Danna Salazar-Gastelu,<sup>1</sup> Fernando M. Runzer-Colmenares,<sup>2</sup> Alejandra Medina-Hernández<sup>3</sup>

Bachiller en Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Licenciatura en Medicina Humana, Lima, Perú.

<sup>2</sup>Médico especialista, Magister en Docencia en Salud, CHANGE Research Working Group, Facultad de Ciencias de la Salud, Licenciatura en Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

<sup>3</sup>Médica especialista, Maestría en Investigación Médica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro, México.

Recibido: 19-10-2022

Aceptado: 23-11-2023

Publicado: 01-02-2023

DOI: 10.29262/ram.v69i3.1179

Correspondencia:

Fernando Miguel Runzer Colmenares  
frunzer@cientifica.edu.pe

### ORCID

María José Rojas Puell

0000-0003-1757-6690

Danna Lucia Salazar Gastelu

0000-0001-8925-889X

Fernando M. Runzer Colmenares

0000-0003-4045-0260

Alejandra Medina Hernández

0000-0001-6823-2690

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de alergia alimentaria en general, y de productos de consumo común oriundos del Perú, en estudiantes de medicina humana.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, al que se incluyeron estudiantes de medicina humana de 18-25 años, de una universidad privada del Perú, seleccionados mediante muestreo tipo "bola de nieve" a través de mensajería electrónica. El tamaño de la muestra se calculó con el programa OpenEpi v3.0 y la fórmula de prevalencia.

**Resultados:** Se registraron 355 estudiantes, con edad media de 20.9 años (SD  $\pm$  5,01). La frecuencia de alergia alimentaria fue de 9.3% del total de la muestra; y la frecuencia de alergia a productos de consumo común (oriundos del país) reportó: mariscos 2.24%, especias y condimentos 2.24%, frutas 1.4%, leche 1.4% y carnes rojas 0.84%.

**Conclusiones:** Existe una frecuencia de 9.3% de alergia alimentaria autorreportada, producida por productos de consumo común (oriundos del Perú) a nivel nacional.

**Palabras clave:** Alergia alimentaria; Perú; Estudiantes de medicina

### Abstract

**Objective:** Determine the frequency of total food allergy, and to Peruvian products, in Human Medicine students.

**Methods:** A study design is observational, descriptive and retrospective was made. Human medicine students, aged 18-25 from a private Peruvian university were included in a type of snowball sampling via electronic messaging. The sample size was calculated using the OpenEpi v3.0 program and the prevalence formula.

**Results:** We registered 355 students, with a mean age of 20.87 years (SD  $\pm$  5.01). A frequency of food allergy was also found in 9.3% of the total participants in terms of native products and common in other countries, the highest percentage are seafood 2.24%, spices and condiments 2.24%, allergy to fruits 1.4%, milk 1.4%, red meat 0.84%.

**Conclusions:** The frequencies of self-reported food allergy produced was 9.3% by native Peruvian products and commonly consumed nationwide.

**Keys word:** Alimentary allergy; Peru; Human medicine students



## Introducción

Es término “alergia alimentaria” se utiliza para describir una respuesta inmunitaria después del consumo de algún producto alimenticio. Las tasas de alergia alimentaria varían según la edad, dieta local, entre otros factores.<sup>1</sup> La respuesta inmunitaria exagerada a los alimentos afecta aproximadamente al 5% de los pacientes pediátricos y del 3 al 4% de los adultos en países occidentalizados, incluso parece haber aumentado su prevalencia en los últimos años.<sup>1</sup> Otros datos estadísticos señalan una prevalencia estimada de alergia alimentaria del 1 al 3% en los adultos y puede afectar hasta al 8% de los adolescentes.<sup>2</sup> En Europa la prevalencia de alergia alimentaria autoinformada es del 17.3%.<sup>3</sup> Las reacciones alérgicas pueden atribuirse a mecanismos mediados o no por IgE. La alergia alimentaria resulta de una compleja interacción de diversos factores ambientales y genéticos.<sup>4</sup> Puede acompañarse de enfermedades, como rinitis alérgica y asma.<sup>1</sup> De acuerdo con Cruchet, los factores de riesgo asociados con alergia alimentaria incluyen: historia familiar de atopia, enfermedades alérgicas relacionadas con el propio paciente, entre otros.<sup>5</sup> Las reacciones alérgicas inducidas por alimentos son responsables de diversos síntomas y trastornos que pueden afectar la piel, la vía gastrointestinal y la vía respiratoria; por ejemplo, el “síndrome de alergia alimentaria oral”, caracterizado por prurito, edema leve confinado a la cavidad oral, con posible evolución más allá de la boca (7%), o anafilaxia (1-2%).<sup>6,7</sup> Esta reactividad clínica se evalúa mediante la historia clínica y la exposición previa.

Entre los alimentos más frecuentes que causan alergia alimentaria se encuentran: leche, huevo, cacahuate, entre otros.<sup>8</sup> Existen alimentos poco estudiados, oriundos del Perú, que coinciden con los de otros países, con alto grado de reacción alérgica, por ejemplo: maíz morado, cancha serrana, camu camu, membrillo, conchas negras, pulpo, cangrejo y otros más.

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue: determinar la frecuencia de alergia alimentaria en general, y de productos de consumo común oriundos del Perú, en adolescentes y adultos jóvenes (representados por estudiantes de Medicina humana de una universidad privada), e identificar los potencialmente causales de reacciones alérgicas. El estudio pretende ampliar la información respecto a la frecuencia de alergia alimentaria para frutos y mariscos oriundos del Perú, algunos de estos ya mencionados.

## Material y Métodos

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, efectuado a partir de un análisis secundario en una base de datos previa, del que se recolectó información de un estudio anterior de tipo observacional, analítico y transversal, cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de alergias alimentarias en estudiantes de Medicina humana de una universidad privada de Lima-Perú. En el estudio primario se incluyeron a 355 estudiantes de uno y otro género, a quienes se les invitó a participar al estudio mediante un muestreo tipo bola de nieve, que se llevó a cabo por mensajería electrónica. El tamaño de la muestra se calculó con el programa OpenEpi v3.0 y la fórmula de prevalencia. Tomando en cuenta que la licenciatura de Medicina humana se completa en 7 años en la universidad donde se aplicó el cuestionario, se consideraron diferentes proporciones de estudiantes matriculados por cada año, con la finalidad de equilibrar la proporción de los participantes invitados a formar parte del estudio. Los criterios de inclusión fueron: estar matriculado en la Universidad Científica del Sur (Lima, Perú) y tener 18 años o más; los criterios de exclusión: sujetos que consumen medicamentos que provocan inmunodepresión, personas con diagnóstico de asma, enfermedades reumatológicas o cáncer, ya sea como antecedente o enfermedad activa, consumo reciente (últimos 30 días) de medicamentos, y coexistencia de enfermedades autoinmunitarias. Se utilizó un cuestionario de 114 preguntas, obtenido del estudio de Medina-Hernández y colaboradores.<sup>9</sup> El instrumento fue difundido con el programa Google Forms para la recolección de datos y medición de las variables de estudio, que consta de 108 preguntas estructuradas en las siguientes secciones: consentimiento informado, criterios de exclusión, datos generales, evaluación de otras alergias, antecedentes familiares de atopia, antecedentes personales de atopia, antecedentes clínicos, síntomas de alergia general, síntomas de alergia alimentaria, anafilaxia, tratamiento antialérgico, reacción alérgica a alimentos específicos y su estado, sección de frutas y mariscos que pueden provocar reacción alérgica, debido a que se incluyeron variedades de alimentos oriundos del Perú con capacidad de desencadenar alergia alimentaria. El estudio primario se efectuó de septiembre de 2019 a marzo de 2020 y tuvo la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur con el código 032-2019-PRO99.

## Resultados

De los 355 estudiantes seleccionados, 74.37% fueron mujeres y 25.63% hombres, con edad media de 20.87 años (SD  $\pm$  5,01). La frecuencia de alergia alimentaria fue del 9.3% del total de los participantes. La frecuencia de alergia a alimentos específicos fue: leche en sus presentaciones cocida y cruda (n = 5; 0.56 y 0.84%, respectivamente), carnes rojas en su presentación cocida (n = 3; 0.28 y 0.85% respectivamente), soya en su presentación cocida (n = 1; 0.28%), legumbres en su presentación cruda (n = 1; 0.28%), trigo en su presentación cruda (n = 1; 0.28%), especias y condimentos en sus presentaciones cocido, crudo y horneado (n = 8; 0.84, 0.28 y 1.12% respectivamente). **Cuadros 1 y 2**

En relación con las frutas, se registraron 6 casos de alergia alimentaria, específicamente a maracuyá (n = 1), piña (n = 1), aguaje (n = 1), camu camu (n = 2), entre otros cítricos (n = 1). Respecto de los mariscos, 8 estudiantes reportaron alergia a las ostras, pulpo, camarón, caracol, cangrejo, langosta, langostino y conchas negras (1 persona para cada producto). De los alimentos oriundos del Perú, incluidos en el estudio, no se registraron reacciones alérgicas en ninguna de las presentaciones del aguaymanto y maíz morado, mientras que el camu camu (presentación cocido y horneado), las conchas negras (presentación cruda) y la cancha serrana (presentación cocida) reportaron 1 caso de reacción alimentaria por cada producto.

Es importante señalar que no se informaron casos de alergia alimentaria al huevo, pollo, cereales, pescado, frutos secos y sésamo (ajonjolí).

## Discusión

Este estudio determinó la frecuencia de alergia alimentaria en general y de productos oriundos perua-

**Cuadro 2.** Alergia alimentaria a otros alimentos

Grupos de alimentos	n	%
Frutas	5	1.4
Mariscos	8	2.24
Leche	5	1.4
Carnes rojas	3	0.84
Especias y condimentos	8	2.24

nos de consumo común en estudiantes de la Licenciatura de Medicina humana. Del total de estudiantes (n = 355), la mayoría fueron mujeres y la media de edad correspondió con la de adultos jóvenes.

La alergia alimentaria es causada por los antígenos de los alimentos, compuestos por carbohidratos, proteínas y lípidos, dentro de las características especiales de glicoproteínas se encuentra su capacidad para resistir la acción de las enzimas digestivas.<sup>10</sup> En el presente estudio, la frecuencia de alergia alimentaria fue de 9.3%, y de ésta un porcentaje de estudiantes manifestó reacción alérgica a ciertos alimentos de consumo común, oriundos del Perú. Dentro de las frutas cítricas se encuentran: camu camu, maracuyá, piña y aguaje. El estudio de Lorio y Luca señala que el camu camu provocó alergia alimentaria en 1 de los pacientes reclutados para su muestra, y estimaron un 39% de sensibilización a los frutos cítricos y el mecanismo mediado fue por IgE, además de presentar reactividad cruzada.<sup>11</sup> En adición, las frutas cítricas también contienen diversas moléculas bioactivas (flavonoides, ácido ascórbico, entre otros componentes), con capacidad de producir efectos antibacterianos, antivirales, incluso antiinflamatorios, que pueden utilizarse en forma de extracto para contrarrestar los síntomas de la

**Cuadro 1.** Análisis descriptivo de las variables de estudio

VARIABLES	n	%	media	Desviación estándar
Edad (años)			20.87	5.01
Género				
Femenino	264	74.37		
Masculino	91	25.63		
Frecuencia de alergia alimentaria				
No	322	90.7		
Sí	33	9.3		

alergia alimentaria (estos compuestos tienen función importante en la vía de las interleucinas).<sup>12</sup> Con base en estos hallazgos, es importante ampliar el campo de investigación respecto a las sustancias que contienen los frutos cítricos. En cuanto a los mariscos, se encontraron datos de alergia alimentaria a las ostras, camarón, langosta, caracol, cangrejo, langostino y conchas negras. De acuerdo con Tsaouri y Triga, se han identificado nuevos alérgenos potenciales de reacción cruzada dentro de la familia de los peces y los mariscos asociados con alergia persistente;<sup>13</sup> puede haber intolerancia a los mariscos como reacción adversa no inmunológica al pescado, debido a las aminas vasoactivas, histamina y tiramina del pescado.<sup>14</sup> Además, la hemocianina (un alérgeno del camarón) se ha relacionado con reacciones sistémicas (anafilaxia) y es posible que exista reacción cruzada con los ácaros del polvo doméstico.<sup>15-17</sup> Cabe recalcar que, de los alimentos mencionados, algunos productos reportaron alergia alimentaria en otras presentaciones; por ejemplo, el camu camu cocido y horneado. Las tasas de alergia alimentaria varían según la edad, dieta local y otros factores, como lo indica Scott y su grupo de estudio.<sup>4</sup> Respecto de la dieta, puede asociarse la alergia alimentaria con el consumo de diversos macro y micronutrientes, que pueden influir en la gravedad y prevalencia de este tipo de atopia. Con el apoyo de estudios epidemiológicos se ha relacionado su desarrollo en las poblaciones, con patrones característicos en cuanto a la dieta,<sup>18,19</sup> consumo elevado de vitamina A, pescado y vegetales verdes. Las dietas específicas asociadas con la protección de la alergia alimentaria muestran un contenido elevado de grasas monoinsaturadas, antioxidantes y fibra, como la dieta mediterránea. Asimismo, se ha observado un incremento en la prevalencia de alergias en todo el mundo, que puede relacionarse con el consumo excesivo de grasas, como sucede con las dietas occidentales, donde se proporcionan altas concentraciones de omega-6 y bajo contenido de omega-3, que también incrementan el riesgo cardiovascular en la población. Esto se postula porque tal situación predispone al aumento de los mediadores proinflamatorios del omega-6, lo que resulta en aumento de la respuesta alérgica.<sup>20</sup> Es importante denotar (para nuestro conocimiento) que este es el primer estudio que describe la alergia alimentaria relacionada con estos alimentos.

Si bien se obtuvo un tamaño de muestra amplio, al realizar la encuesta de forma virtual, debido a la pandemia por COVID-19, se limitó la cantidad de respuestas y no se llevó a cabo el muestreo no probabilístico; sin embargo, se evaluó a los participantes de manera proporcional al año de licenciatura en el que se encontraban, porque suele haber más estudiantes en los primeros años de la licenciatura. Añadido a ello, pocos participantes autorreportaron haber tenido alguna reacción alérgica por el consumo de ciertas frutas (piña, aguaje, entre otras) o mariscos (ostras, langostino, u otros).

## Conclusiones

La frecuencia de alergia alimentaria autorreportada, provocada por productos oriundos de consumo común del Perú, no fue tan alta (9.3%). Se requieren investigaciones adicionales, que evalúen el efecto de la alergia alimentaria con factores como: síntomas más comunes, cantidad de hospitalizaciones asociadas, entre otros. Deben emprenderse estudios acerca de las alergias que pueden originarse por consumo y contacto de productos de consumo común, oriundos del Perú, con la finalidad de contribuir con un mayor conocimiento y prevención de posibles episodios de síntomas alérgicos, incluida la anafilaxia, principalmente en sujetos con umbral bajo de reactividad, es decir, quienes muestran reacciones graves y tienen respuesta a cantidades muy pequeñas de alérgenos.<sup>21</sup> Estos datos contribuirán con el bienestar de la población y con otros factores, como el turismo, porque las personas viajan con sus hábitos alimenticios, cultura culinaria y alergias alimentarias.<sup>22</sup> Puesto que la prevalencia de alergia alimentaria está en aumento,<sup>23</sup> debido a que puede surgir un nuevo evento en la edad adulta o persistir después de algún tipo de reacción alérgica ocurrida en la infancia, se están planteando estrategias preventivas para instaurar la desensibilización y tolerancia a los alérgenos en individuos afectados, incluso se plantean e investigan estrategias de tratamiento no específicas de alérgenos, que pueden mejorar las opciones actuales para pacientes con alergia alimentaria.<sup>24-26</sup>

## Agradecimientos

A cada una de las familias de los autores de este estudio por el apoyo constante; a la Dra. Flor Santa Cruz y al Dr. Manuel Gutiérrez por la ayuda en la realización del protocolo e investigación.

## Conflictos de intereses

Los autores niegan algún conflicto de interés.

## Financiamiento

Estudio autofinanciado.

## Referencias

- Sicherer S, Sampson H. Food Allergy. *J Clin Alergia Inmunol*. 2009;125(2): 116-125. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.028
- Gupta R, Springston E, Warrier M, Smith B, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Rev Pub Med*. 2011;128(1):9-17. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0204>
- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar S, Muraro A, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69:62-75. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.12305>
- Reyes-Pavón D, Jiménez M, Salinas E. Fisiopatología de la alergia alimentaria. *Rev Alergia Méx* 2020;67(1):34-53. <https://doi.org/10.29262/ram.v67i1.731>
- Cruchet M. Alergia alimentaria. *Rev Chil Nutr* 2018;45(2). DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182018000300099>.
- Azamar-Jácome AA, Azamar-Jácome MA, Borjas-Aguilar KL, Mendoza-Hernández, et al. Perfil clínico-epidemiológico del síndrome de alergia oral en población de 6 a 18 años. *Rev Alergia Méx* 2017;64(2):142-152. <https://doi.org/10.29262/ram.v64i2.235>
- Bedolla-Pulido TR, Bedolla-Barajas M, Uribe-Cota B, González-Mendoza T, et al. Alergia a alimentos en adultos con enfermedades respiratorias alérgicas: prevalencia y manifestaciones clínicas. *Rev Alergia Méx* 2019; 66(1): 1 - 8. <https://doi.org/10.29262/ram.v66i1.400>
- Del Río-Navarro BE, Saucedo-Ramírez OJ, Pimentel-Hayashi JA. Alergia alimentaria, puntos clave para la práctica clínica. *Rev Alergia Méx* 2021;67(3). <https://doi.org/10.29262/ram.v67i3.741>
- Medina-Hernández A, Huerta-Hernández RE, Góngora-Meléndez M, Domínguez-Silva M, et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México. Estudio Mexipreval. *Rev Alerg Mex*. 2015;62:28-40. DOI: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/57/105>
- González LM. Alergias y el sistema inmune: una revisión desde el aula. *Rev Frac Cienc Salud UDES* 2014;1(1):43-51. DOI: 10.20320 / rfcudes.v1i1.200
- Iorio RA, Del Duca S, Calamelli E, Pula C, et al. Citrus allergy from pollen to clinical symptoms. *PLoS One*. 2013;8(1): e53680. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053680>
- Chung M, Shin HS, Choi DW. El extracto de hoja de citrus tachibana mitiga los síntomas de la alergia alimentaria al inhibir las respuestas asociadas a Th2. *Ciencia de los Alimentos Technol Int* 2016;81(6):H1537-45. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13315>
- Douros K, Tsaouri S, Feketea G, Grammeniatas V, et al. Retrospective study identified fish and milk as the main culprits in cases of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Acta Pediatr Mex* 2019;108(10):1901-1904. DOI: 10.1111/apa.14779
- Buyuktiryaki B, Masini M, Mori F, Barni S, Liccioli G, et al. IgE-Mediated Fish Allergy in Children. *Medicina* 2021;57(1):4-22. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57010076>
- Prester L. Alergia, toxicidad e intolerancia a los mariscos: una revisión. *Rev Col Am Nutr* 2016;35(3):271-283. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2015.1014120>
- Giuffrida MG, Villalta D, Mistrello G, Amato S, Asero R. Shrimp allergy beyond tropomyosin in Italy: clinical relevance of arginine kinase, sarcoplasmic calcium binding protein and hemocyanin. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2014;46(5):172-7 DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25224947/>
- Hernández-Moreno KE, Muñoz M, Calvo V, Diez-Zuluaga LS, Sánchez J. Relación entre la sensibilización a camarón y ácaros. Exploración de la reactividad cruzada por tropomiosina. *Rev Alerg Mex* 2019;66(2):205-16. DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v66i2.402>
- Vlaski E, Lawson JA. Urban-rural differences in asthma prevalence among young adolescents: The role of behavioural and environmental factors. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(2):131-41. DOI: 10.1016/j.aller.2013.09.016
- Rojas-Puell MJ, Runzer-Colmenares FM, Salazar-Gastelú D, Santa Cruz-De Lama F, et al. Alergia alimentaria y su asociación con dermatitis atópica autorreportada en adultos jóvenes en Lima-Perú. *Rev Alergia Méx* 2021;68(4):233-241. <https://doi.org/10.29262/ram.v68i4.851>
- Villanueva-Pájaro DJ, Marrugo-Cano JA. Influencia de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 de la dieta y de sus metabolitos en la respuesta inmune de tipo alérgico. *Rev Fac Med* 2015;63(2):301-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n2.48055>
- Sicherer S, Elissa M, Abrams E, Anna Nowak-Wegrzyn M, Hourihane J. Managing Food Allergy When the Patient Is Not Hi-



- ghly Allergic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.05.021>
22. Ramazan E, Cetin M, Eren A, Cetin K. Food allergy knowledge, attitude, and practices of chefs in resort hotels in Turkey. *Int J Gastron Food Sci* 2021;24(100345):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijgfs.2021.100345>
23. Costa C, Coimbra A, Vitor A, Aguiar A, et al. Food allergy-From food avoidance to active treatment. *Scand J Immunol* 2020;91(1):e12824. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12824>
24. Werfel T. Nahrungsmittelallergie im Erwachsenenalter. *Food Allergy Adulthood* 2016;59(6):737-44. German. DOI: 10.1007/s00103-016-2360-5
25. Renz H, Allen K, Sicherer S, Sampson H, et al. Alergia a la comida. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(17098):1-20. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.98>
26. O'Farrill-Romanillos PM, Bermúdez-Marquez JE, Maldonado-Domínguez ED, López-Moreno NV, et al. Síndrome polen-alimento. Revisión con un toque. *Rev Alergia Méx* 2022;69(Supl1):s38-s45. <https://doi.org/10.29262/ram.v69i-Supl1.1018>

## Prueba de activación de basófilos en el seguimiento de pacientes que reciben inmunoterapia con veneno de himenópteros: revisión de la evidencia actual

### Basophil activation test to follow-up of patients treated with hymenoptera venom immunotherapy: a review of current evidence

Virginia Rodríguez-Vázquez,<sup>1</sup> Sara López-Freire,<sup>1</sup> Paula Méndez-Brea,<sup>1</sup> María Teresa González-Fernández,<sup>1</sup> Cristian Hernández-Pérez,<sup>2</sup> Carmen Vidal,<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Alergología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, España.

Recibido: 13-06-2022

Aceptado: 22-10-2022

Publicado: 01-02-2023

DOI: 10.29262/ram.v69i3.1135

#### Correspondencia:

Virginia Rodríguez Vázquez  
virginia.rodriguez.vazquez@sergas.es

#### ORCID

Virginia Rodríguez Vázquez

0000-0001-7268-5094

Sara López Freire

0000-0001-8458-6384

Paula Méndez Brea

0000-0002-8281-2357

María Teresa González Fernández

0000-0002-2099-2436

Cristian Hernández Pérez

0000-0002-2844-2754

#### Resumen

La inmunoterapia con veneno de himenópteros (IVH) es, a largo plazo, un tratamiento eficaz para evitar nuevas reacciones sistémicas en pacientes con alergia a este tipo de insectos. La prueba de repicadura controlada es el estudio de referencia para confirmar la tolerancia del individuo. Sin embargo, no se ha generalizado su indicación clínica, por lo que la prueba de activación de basófilos (TAB) resulta una buena alternativa, pues valora de manera funcional la respuesta al alérgeno y está exenta de los riesgos asociados con la provocación. En esta revisión se explora la utilidad de la TAB en el seguimiento y valoración del éxito de la IVH. Se seleccionaron estudios que evalúan los cambios entre una TAB basal y en otro momento de la fase de inicio o mantenimiento de la IVH. Se incluyeron 10 estudios con datos de 167 pacientes, de los que el 29% había tenido prueba de repicadura controlada. Para vigilar la eficacia de la IVH debe explorarse la respuesta del basófilo, con la determinación de las concentraciones submáximas del alérgeno, que reflejan la sensibilidad del basófilo. Los cambios en la respuesta máxima (reactividad) no pueden aportar información del estado de tolerancia, especialmente en las fases iniciales de la IVH.

**Palabras clave:** Veneno de himenópteros; Inmunoterapia; Prueba de activación de basófilos; Tolerancia inmunológica

#### Abstract

Hymenoptera venom immunotherapy (HVI) is a long-term effective treatment to avoid new systemic reactions in patients with Hymenoptera allergy. The sting challenge test is considered the gold standard to confirm the tolerance. However, the use of this technique is not generalized in clinical practice, being the basophil activation test (BAT), which functionally explores allergen response, an alternative that does not entail any of the provocation risks associated with the sting challenge test. This study reviews the publications that used the BAT to follow up and evaluate the success of the HVI. Studies assessing the changes between a baseline BAT before the start and BATs performed between the starting and maintenance phases of the HVI were selected. Ten articles were found, comprising information from 167 patients, of which 29% used the sting challenge test. The studies concluded the importance of evaluating the responses with submaximal allergen concentrations, which reflect basophil sensitivity, to monitor the HVI using the BAT. It was also observed that changes in the maximum response (reactivity) could not reflect the clinical status of tolerance, particularly in the initial phases of HVI.

**Key words:** Hymenoptera venom; Immunotherapy; Basophil activation test; Immune tolerance



## Introducción

Se estima que entre 0.3 y 7.5% de la población adulta, incluso el 3.4% de la infantil, ha padecido alguna reacción sistémica después de la picadura de un himenóptero, debido a la alergia a su veneno.<sup>1</sup> La mortalidad asociada varía del 0.03 al 0.48 por cada millón de habitantes al año.<sup>1</sup> La inmunoterapia con veneno de himenópteros (IVH) es el tratamiento de elección para evitar nuevas reacciones sistémicas, moderadas-graves, luego del contacto con el insecto.<sup>2,3</sup> Entre el 75 y 85% de los pacientes con alergia al veneno de las abejas (*Apis mellifera*) y entre el 90 y 95% de los alérgicos al veneno de los vespídeos (*Vespula spp* o *Polistes spp*) consiguen protección después de realizar un ciclo de tratamiento, cuya duración recomendada varía de 3 a 5 años.<sup>4,5</sup> Se consideran factores de buen pronóstico para la suspensión de la inmunoterapia con veneno de himenópteros: pérdida de sensibilización, evidenciada de resultado negativo en la determinación de IgE específica, ausencia de reacciones sistémicas durante la administración de las dosis de la vacuna, y buena tolerancia a las picaduras espontáneas o controladas en el medio hospitalario (denominada prueba de repicadura).<sup>6</sup> La prueba de repicadura controlada, si bien no es recomendable realizarla con fines diagnósticos en pacientes sin tratamiento debido al riesgo alto de anafilaxia,<sup>7</sup> se considera el estudio de referencia para el seguimiento de la inmunoterapia con veneno de himenópteros.<sup>3,7</sup> Aun así, no posee una especificidad del 100%, y su indicación en la práctica clínica no se ha generalizado, principalmente por motivos éticos y debido a su complejidad técnica y de accesibilidad al insecto. La determinación de IgE específica al veneno de himenópteros es una prueba comúnmente empleada en la práctica clínica para detectar la sensibilización a himenópteros. Sin embargo, la evolución de los valores de IgE específica después la inmunoterapia no se correlaciona con el estado de tolerancia, pues el 50% de los casos no llega a negativizarse, aun cuando el paciente es capaz de tolerar la exposición.<sup>8</sup> En este contexto, se han buscado métodos alternativos que estén exentos de riesgo y permitan predecir el éxito del tratamiento, y de esta forma diferenciar a los pacientes tolerantes de los que requieren tratamiento más prolongado o con mayores concentraciones. Entre las técnicas *in vitro* propuestas se encuentra la prueba de activación de basófilos (TAB), que valora de manera funcional la respuesta de activación del basó-

filo luego de la exposición con el alérgeno, lo que se considera una provocación *ex vivo*.<sup>9</sup>

La prueba de activación de basófilos cuantifica los cambios en la expresión de los marcadores de activación del basófilo después de la estimulación específica con el alérgeno. En la mayor parte de los protocolos se mide el marcador CD63, situado en la membrana de los gránulos intracitoplasmáticos en reposo y solo es accesible a su detección en la superficie celular después de la activación por la unión con la membrana celular. El CD63 no es un marcador exclusivo de basófilos, por lo que en esta prueba se utilizan otros marcadores específicos de reconocimiento de basófilos para diferenciarlos de otras células sanguíneas.<sup>10</sup> La respuesta de activación del basófilo es heterogénea, varía entre los individuos dependiendo del alérgeno empleado. Entre las ventajas de la prueba de activación de basófilos destaca su alta especificidad de respuesta al alérgeno, y el hecho de haberse utilizado frente a inhalantes, alimentos, venenos de himenópteros, látex o medicamentos.<sup>9</sup> Como prueba diagnóstica es especialmente útil en pacientes con discordancia entre las manifestaciones clínicas y resultados ambiguos de otras técnicas, cuando no existe una fuente alérgica adecuada para efectuar pruebas cutáneas o de provocación, o en situaciones en las que una nueva exposición pueda suponer un riesgo.<sup>9</sup> Sin embargo, es una prueba de compleja facturación, que requiere medios técnicos específicos, como la disponibilidad de un citómetro de flujo, que no siempre se encuentra al alcance de todos los centros asistenciales.

Por último, y aun disponiendo de un citómetro, la prueba de activación de basófilos es un estudio de difícil interpretación. Sus resultados se expresan, principalmente, en dos medidas de actividad del basófilo: 1) reactividad y 2) sensibilidad.<sup>9</sup> La reactividad se refiere a la cantidad de basófilos que responden (CD63+) al estímulo del alérgeno, correspondiendo a la máxima respuesta alcanzada después de llegar a un *plateau*, en una curva dosis-respuesta con diferentes concentraciones. La principal utilidad de la medida de reactividad del basófilo es el diagnóstico de la patología alérgica, que alcanza una sensibilidad del 85-100% y especificidad del 83-100% para el veneno de himenópteros, cuando se utiliza CD63 como marcador de activación.<sup>11,12,13</sup> En pacientes con anamnesis de reacciones sistémicas después de la picadura de algún himenóptero, en quienes el resultado de IgE específica

es negativo, la prueba de activación de basófilos ofrece como ventaja diagnóstica una mayor sensibilidad, que no se afecta por el tiempo transcurrido entre la reacción y la prueba,<sup>14</sup> especialmente en pacientes con valores bajos de IgE total.<sup>15</sup> También supone un método preciso y seguro para el diagnóstico de alergia a himenópteros en pacientes con mastocitosis.<sup>15</sup> Además, es especialmente útil para identificar el himenóptero responsable en caso de doble sensibilización y falta de reconocimiento por parte del paciente, evitando así una doble inmunoterapia.<sup>16,17</sup>

La sensibilidad, por su parte, hace referencia al umbral de concentración del alérgeno que produce una respuesta positiva. Puede expresarse de diferentes maneras: 1) EC50, que corresponde a la concentración que produce una respuesta en el 50% de los basófilos reactivos en una curva dosis-respuesta, 2) CD-sens, índice que resulta de la inversión del EC50 y al multiplicar por 100, o 3) LC50, que equivale al log10 de la concentración que produce un 50% de la activación de los basófilos. Otra aproximación a la sensibilidad es la ratio 0.1/1, medida que se ha relacionado con la aparición de efectos secundarios en la fase de incremento de la dosis de inmunoterapia con veneno de himenópteros.<sup>18,19</sup> Así entendida, la sensibilidad es más útil que la reactividad para vigilar el efecto de la inmunoterapia, pues es capaz de detectar cambios en el umbral de respuestas, de modo que un descenso en la sensibilidad del basófilo se relaciona con tolerancia a largo plazo luego de finalizar la inmunoterapia con veneno de himenópteros.<sup>20</sup>

No existe consenso de indicación de la prueba de activación de basófilos como biomarcador en la vigilancia de la respuesta a la inmunoterapia con veneno de himenópteros, ni en la valoración del éxito del tratamiento. La escasez de estudios y la cantidad reducida de pacientes, además de la heterogénea interpretación de los resultados realizada por los autores, añaden complejidad sobre la utilidad real del método en la práctica clínica.

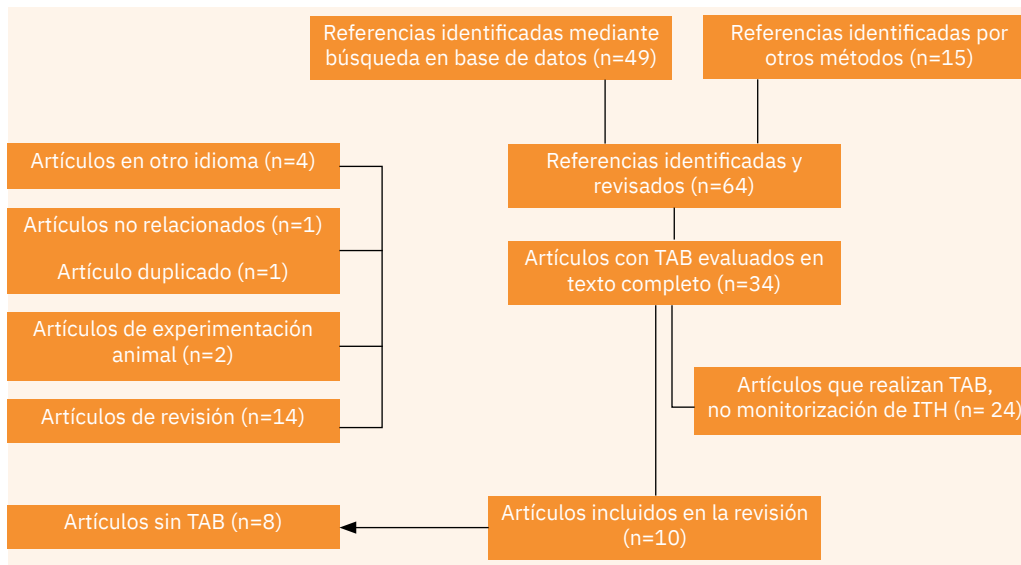
El objetivo del presente estudio fue revisar las publicaciones que utilizan la prueba de activación de basófilos para vigilar la eficacia de la inmunoterapia con veneno de himenópteros, con la finalidad de extraer conclusiones relacionadas para su indicación.

## Métodos

Se realizó una revisión de la literatura mediante la búsqueda electrónica en las bases de datos y metabuscadores Medline, Cochrane y clinicaltrials.gov, con límite temporal desde 1990, año en que se desarrolló la técnica, hasta el 8 de enero de 2021. Las palabras clave fueron: “*basophil activation test*” OR “*basophil reactivity*” AND “*hymenoptera venom immunotherapy*”. No se limitó la búsqueda por veneno de himenóptero específico, para evitar la exclusión de artículos en los que se hubiesen empleado varios venenos de diferentes especies que no fueran claramente especificadas en el título, resumen o palabras clave. Tampoco se limitó la búsqueda por tipo de artículo ni idioma, pero se descartaron los que no estuviesen en idioma inglés o español. Se investigaron las referencias adicionales en los propios artículos de la búsqueda. Se examinaron todos los artículos seleccionados por título y resumen, y se evaluaron de forma minuciosa los estudios que incluyeron datos de la prueba de activación de basófilos, con independencia del momento en que se había realizado la técnica y la duración de la inmunoterapia.<sup>21-51</sup> Se excluyeron del análisis final los artículos que no incluyeron datos relacionados con el seguimiento de la inmunoterapia con veneno de himenópteros. El diagrama de flujo de la búsqueda se representa en la **Figura 1**. De los artículos se analizaron: *a*) cantidad de pacientes incluidos en el estudio y edad (expresada en media, rango, o mediana, según se detalle en los estudios); *b*) punto de corte seleccionado para definir un resultado positivo en la prueba de activación de basófilos; *c*) dosis y alérgeno (veneno de *Apis mellifera*, *Vespula spp*, *Polistes spp*) utilizado en la prueba de activación de basófilos; *d*) tiempo de vigilancia de la inmunoterapia respecto al basal (antes de iniciar el tratamiento); *e*) desenlaces clínicos obtenidos; *f*) ejecución o no de la prueba de repicadura; y *g*) tolerancia a picaduras espontáneas (estudios que proporcionaron este dato).

## Resultados

Se incluyeron 10 estudios<sup>52-61</sup> con datos de 182 pacientes que tuvieron reacciones sistémicas por alergia a la picadura de este tipo de himenópteros y recibieron inmunoterapia con veneno de este tipo de insectos.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de artículos de la revisión

Para el análisis se consideraron sólo los pacientes que realizaron todo el seguimiento planteado en el estudio, y que contaran con los resultados de la prueba de activación de basófilos basal (TAB), previo al inicio de la inmunoterapia, positivo al veneno y al menos otra TAB en diferentes momentos de la fase de inicio o mantenimiento de la inmunoterapia con veneno de himenópteros. Esta selección dio un total de 167 pacientes, de los que 137 fueron adultos y 30 menores de 18 años al iniciar los estudios. Respecto al himenóptero responsable de la reacción sistémica, 46 pacientes fueron alérgicos a *Apis mellifera* y 121 a vespídeos: 102 a *Vespa spp*, 15 a *Polistes spp* (*Polistes dominulus*), 3 a *Vespa crabro*<sup>52</sup> y 1 paciente tenía doble sensibilización a *Vespa spp* y *Polistes spp*.<sup>53</sup> En la muestra se incluyeron 11 pacientes con mastocitosis sistémica que procedían de un único estudio.<sup>54</sup> Los datos demográficos de los pacientes se muestran en el **Cuadro 1**.

En todos los estudios se cuantificó CD63 por citometría de flujo, mientras que en 2 trabajos<sup>54,55</sup> se utilizó CD203c como marcador de activación complementario. No se analizó el método para la técnica de activación ni selección de la población de basófilos, pero los estudios revisados debieron disponer de datos de activación espontánea (control negativo) y de control positivo (con anti-IgE, anti receptor de alta afinidad de IgE [FcεRI], o N-formilmetil-leucil-feni-

lalanina [fMLP]). Para la activación con el alérgeno se emplearon al menos dos concentraciones del veneno implicado, seleccionadas después de efectuar la curva dosis-respuesta. En varios estudios<sup>54,56,59</sup> se especificó que la prueba de activación de basófilos se llevó a cabo antes de la administración de la dosis de inmunoterapia con veneno de himenópteros, para evitar el efecto de desgranulación de los basófilos luego de aplicar la inyección por vía subcutánea del alérgeno.

El umbral de reactividad, o positividad, establecido por la mayoría de los autores fue >15% de células CD63+, salvo en el trabajo de Chichocka y colaboradores<sup>56</sup> que reportaron 10%, y en tres de ellos no se especificó el umbral de positividad.<sup>54,55,57</sup> El umbral de sensibilidad se expresó con LC50 en dos estudios.<sup>54,55</sup> Los ensayos emprendidos por Zitnik y su grupo<sup>59</sup> sugieren que la sensibilidad del basófilo, expresada en ratio 0.1/1, es útil para predecir los efectos secundarios durante la fase de incremento de la dosis de inmunoterapia con veneno de himenópteros. Sin embargo, en otros estudios no se confirma la utilidad de ratio para esta finalidad.<sup>55</sup>

En dos estudios<sup>60,61</sup> efectuaron la prueba de repicadura controlada en 48 pacientes, con resultado positivo en 1 caso. En tres investigaciones<sup>57,58,59</sup> reportaron concurrencia de picaduras espontáneas durante la inmunoterapia con veneno de himenópteros y todas fueron bien toleradas.

Cuadro 1. Resumen de los estudios de la revisión: características de la muestra, variables analizadas y resultados								
Autor	n	Edad	Concentraciones	Tipo de veneno o (positividad)	Umbral (positividad)	Resultados	Replicadura	
Cichočka-Jarosz E <sup>56</sup>	4/5	9.5-18* 14.4**	1.15 pg/mL – 11.5 pg/mL 0.115 ng/mL – 1.15 ng/mL 11.5 ng/mL (0.0115 ug/mL)	<i>Apis mellifera</i>	10%	Basal (T0) – 15 días (T1) – 40 días (T2)	Sin cambios a la máxima concentración. Permanece positivo T1 y T2 (R)	No
Zitnik S <sup>9</sup>	26/31	4-18* 10.7**	0.1 µg/mL – 1 µg/mL	<i>Apis mellifera</i>	15%	Basal (T0) – 5 días (T1) – 6 meses (T2) – 2/4 años (T3)	Sin cambios T1 con 0.1 y 1 µg/mL. Disminución significativa T2 y T3 a 0.1 µg/mL (S)	No
Eržen R <sup>60</sup>	12 (a) 11 (b)	25-68* 46**	0.1 µg/mL 1 µg/mL	<i>Apis mellifera</i> <i>Vespula spp</i>	15%	Basal (T0) – 1 año (T1) – Fin de la ITE (T2) – Tras replicadura (T3)	Sin cambios en T1. T2 y T3 descenso res-puesta X4 con 0.1 µg/mL (S) en tolerantes a replicadura.	Sí
Rodríguez A <sup>58</sup>	2 (a) 3 (b) 5 (c)	14-76*	25 ng/mL - 100 ng/mL 500 ng/mL - 1 µg/mL	<i>Apis mellifera</i> <i>Vespula germanica</i> <i>Polistes dominula</i>	15%	Basal (T0) – 1 mes (T1) – 3 meses (T2) – 6 meses (T3) – 12 meses (T4) – 18 meses (T5) – 24 meses (T6) – 60 meses (T7)	Descenso significativo T2 a 100 ng/mL (S) No mantenido entre T3-T5 y descenso T6 y T7	No
Sainte-Laudy J <sup>52</sup>	2 (a) 10 (b) 3 (d)	20-76*	9 ng/mL- 28 ng/mL 83 ng/mL - 0.25 µg/mL	<i>Apis mellifera</i> <i>Vespula spp</i> <i>Vespa spp</i>	15%	Basal (T0) – 21 semanas (T1) – 3-5 años (T2)	Descenso en reactividad T2 expresado como AUC <sub>0-1</sub> (S)	Sí
Urta JM <sup>53</sup>	2 (b) 10 (c) 1 (e) /14	47.2** ± 16.2 (DS)	0.1 µg/mL 1 µg/mL	<i>Vespula spp</i> <i>Polistes dominula</i> <i>Vespula / Polistes spp</i>	15%	Basal (T0) – 6 meses (T1)	Descenso significativo T1 en las dos concentraciones (R)	No
Erdmann SM <sup>61</sup>	25	18-58* 44**	0.1 µg/mL 1 µg/mL	<i>Vespula spp</i>	15%	Basal (T0) – 6 meses (T1)	No cambios en T1 con 0.1 µg/mL (R) Positivo en 23/25 Todos Replicadura negativa	Sí
Ebo DG <sup>57</sup>	22	17-73* 46.5**	0.01 µg/mL – 0.1 µg/mL 1 µg/mL 10 µg/mL	<i>Vespula spp</i>	No específica	Basal (T0) – 5 días (T1) – 6 meses (T2)	Descenso significativo en T2 con la concentración 0.01 µg/mL (S). Sin cambios T1	No



Milkensen S <sup>55</sup>	18/ 20	54 (44-61) ***	10 pg/mL – 1 µg/mL – 0.01 µg/mL 0.1 µg/mL – 1 µg/mL – 10 µg/mL	<i>Vesputa spp</i>	No específica	Basal (T0) – 1 semana (T1) – 2 semanas (T2) – 3 semanas (T3) – 4 semanas (T4) – 7 semanas (T5) – 11 semanas (T6)	Aumenta LC50 en T3 respecto a T0 (S)	No
Bidad K <sup>54</sup>	11/17	39-67* 56 **	0.5 ng/ mL 5 ng/ mL – 50 ng/mL – 500 ng/mL – 5 µg/mL	<i>Vesputa spp</i>	No específica	Basal (T0) – 6 semanas (T1) – 1 año (T2)	Descenso significativo en T1 a dosis submáximas. LC50↑ incrementa en T1. Sin diferencia significativa en T2	No

IVH: inmunoterapia con veneno de himenópteros; TAB: prueba de activación de basófilos; n: cantidad de pacientes con TAB positivo en T0 y que completaron el periodo seguimiento del estudio / población inicial de estudio, en el caso de que no coincidan.

En las referencias con diferentes himenópteros se identifican como:

(a) Cantidad de pacientes con IVH *Apis mellifera*

(b) Cantidad de pacientes con IVH *Vesputa spp/ Vesputa germanica*

(c) Cantidad de pacientes IVH *Polistes spp/ Polistes dominula*

(d) Cantidad de pacientes IVH *Vespa spp*

(e) Cantidad de pacientes con IVH *Vesputa* y *Polistes spp*

Edad representada como \* rango \* Edad media - desviación standard (DS) \*\*\* mediana - rango intercuartil (RiQ).

Tiempo monitorización T0: TAB realizada antes de iniciar la IVH; T1, T2, T3...: TABs realizadas durante la IVH. El momento de la realización se detalla en la tabla, en días, semanas, meses o años, según se refiere en los estudios.

R: reactividad; S: sensibilidad

† LC50 log10 de la concentración que produce un 50% de la activación de los basófilos

‡ AUC área bajo la curva

Los principales resultados de los 10 estudios revisados se enlistan en el **Cuadro 1**. A continuación se realiza el análisis específico para valorar las siguientes variables: 1) concentración del veneno empleada, 2) periodo de inmunoterapia con veneno de himenópteros en que se efectuó el estudio, 3) edad de la población estudiada y 4) prueba de repicadura.

### Concentración de veneno de himenóptero empleada en la prueba de activación de basófilos

La mayor parte de los estudios reportó la curva dosis-respuesta frente a diferentes concentraciones del alérgeno hasta alcanzar el *plateau* de respuesta máxima, lo que permitió la validación de la técnica para los ensayos posteriores. En la fase de estudio longitudinal se utilizaron, al menos, dos concentraciones, incluida la respuesta máxima. Sin embargo, se ha observado que la concentración óptima del alérgeno depende del uso que se quiera proporcionar a la técnica y cuando se emplea la prueba de activación de basófilos como diagnóstico, la concentración utilizada debe ser capaz de discriminar entre pacientes y controles. De acuerdo con estos hallazgos, Ebo y sus colaboradores<sup>57</sup> encontraron que la concentración de 10 µg/mL de veneno muestra una sensibilidad del 83.8% y especificidad del 100%. En otros estudios, la concentración de himenóptero fue inferior, concretamente 1 µg/mL,<sup>57,61</sup> 0.1 µg/mL<sup>55,53</sup> y 0.5 µg/mL.<sup>54</sup> Con base en estos resultados, la selección de la concentración es un factor importante, pues con concentraciones altas la prueba de activación de basófilos es incapaz de marcar diferencias en distintos momentos de la evolución de la inmunoterapia con veneno de himenópteros. Por el contrario, el empleo de concentraciones submáximas: 0.1 µg/mL,<sup>58,59,60</sup> 0.05 µg/mL<sup>54</sup> y 0.01 µg/mL<sup>57</sup> puede discernir entre el estado basal y la situación después de transcurrido un tiempo de inmunoterapia. En conclusión, estas concentraciones (reflejo de la sensibilidad del basófilo) son las más apropiadas para vigilar los cambios en la respuesta del basófilo después de la inmunoterapia con veneno de himenópteros.

### Momento de la inmunoterapia con veneno de himenópteros en que se realiza la prueba de activación de basófilos

En la fase inicial de la inmunoterapia con veneno de himenópteros es imposible detectar cambios signifi-

cativos y permanentes en las respuestas de activación alérgeno-específica del basófilo. El empleo de pautas rápidas de inicio, como en los estudios de Chichocka y su grupo,<sup>56</sup> y Ebo y colaboradores,<sup>57</sup> en donde se aplicó un protocolo *rush* que alcanzó la dosis de mantenimiento en 5 días, no permitió detectar la modificación de la respuesta al comparar la situación basal con el momento en que se alcanza la dosis de mantenimiento. Estos autores comprobaron que, incluso, luego de aplicar una dosis adicional de mantenimiento, la respuesta del basófilo permanecía inalterada.<sup>56</sup> Por su parte, el ensayo de Mikkelsen y cols.<sup>55</sup> valoró la sensibilidad del basófilo expresada con LC50 después de emplear pautas lentas de incremento de la dosis de inmunoterapia con *Vespula spp*, es decir, un protocolo de 7 (11 dosis) o 16 semanas (1 dosis/semana). Los autores observaron un aumento transitorio en la sensibilidad del basófilo en la tercera dosis, para volver a los valores basales en las sucesivas dosis y que se mantuvieron hasta la primera dosis de mantenimiento de la inmunoterapia.

Los principales cambios en la activación de los basófilos de las poblaciones analizadas se concentraron en la fase de mantenimiento y, especialmente, en los últimos años de la inmunoterapia con veneno de himenópteros. Para Rodríguez-Trabado y su grupo,<sup>58</sup> la primera determinación, luego de 3 meses de iniciar la inmunoterapia con veneno de himenópteros, es capaz de detectar un descenso significativo en la activación de los basófilos (después de una pauta de incremento semanal en 6 semanas y primeras dosis de mantenimiento). Sin embargo, a los 6 y 18 meses los resultados indican mayor activación, que disminuye de forma definitiva a los 2 años de tratamiento y se mantiene constante hasta el final. Al analizar la respuesta frente a las diferentes concentraciones (0.1, 0.5 y 1 µg/mL), se observó que la negativización de la prueba de activación de basófilos al comienzo de la inmunoterapia con veneno de himenópteros era más evidente a bajas concentraciones, mientras que a altas concentraciones la negativización se obtuvo principalmente al final de la inmunoterapia. Por tanto, para detectar los cambios en la activación del basófilo inducida por la inmunoterapia es de particular interés de respuesta a las concentraciones submáximas, especialmente en las primeras fases del tratamiento. En este contexto, Ebo y sus colaboradores<sup>57</sup> evaluaron la expresión de CD63 a diferentes concentraciones antes de iniciar la

inmunoterapia con veneno de *Vespula* y a los 6 meses de mantenimiento, y encontraron significación estadística solo entre la respuesta basal y a los 6 meses con la concentración submáxima (0.01 µg/mL), lo que representa un descenso de 10 veces en la sensibilidad de las células. Zitnik y su equipo de trabajo<sup>59</sup> reportaron resultados similares en la población infantil, con un descenso de 4 veces a concentración submáxima (0.1 µg/mL), que apareció desde los 6 meses y se mantuvo a largo plazo en más del 80% de los pacientes, mientras que con la concentración máxima de 1 µg/mL el descenso que apareció a los 6 meses regresó a los valores basales en la determinación final. La falta de valoración de la activación de basófilos a las concentraciones submáximas explica por qué en el estudio de Erdmann y cols.<sup>61</sup> no se encontró supresión de la activación de basófilos a los 6 meses de tratamiento con *Vespula*, pues utilizó una concentración de 0.1 µg/mL, que producía una respuesta máxima de activación, según los datos aportados. Sin embargo, Urra y su grupo<sup>53</sup> constataron un descenso significativo en la activación a concentraciones máximas (1 µg/mL) en 12 de los 14 pacientes evaluados a los 6 meses de comenzar la inmunoterapia con veneno de himenópteros.

Todos los estudios que valoraron la respuesta del basófilo al final de la inmunoterapia con veneno de himenópteros<sup>52,58,59,60</sup> informaron cambios significativos respecto al basal en la prueba de activación de basófilos. En el trabajo de Erzen y sus colaboradores,<sup>60</sup> el porcentaje de basófilos CD63+ fue del 80% antes de comenzar la inmunoterapia, con una concentración de veneno de 1 µg/mL, y del 41% con una concentración de 0.1 µg/mL. Al final de la inmunoterapia con veneno de himenópteros la activación de basófilos disminuyó 4 veces con la concentración submáxima y estos cambios se mantuvieron, incluso, después de la suspensión y posterior prueba de repicadura controlada, que fue tolerada indicando, por tanto, una protección permanente. En esta misma línea, los resultados de Zitnik y su grupo<sup>59</sup> señalan un descenso de 4 veces en la activación desde los 6 meses que se mantuvo hasta el final del tratamiento.

### Edad de la población de estudio

Esta revisión incluye dos artículos<sup>56,59</sup> que emplearon la prueba de activación de basófilos en el seguimiento de la inmunoterapia con veneno de himenópteros.

teros en la población infantil, con 30 pacientes que representaron el 18% del total de la muestra revisada. En ambos ensayos, los pacientes eran alérgicos al veneno de *Apis mellifera*. Cabe remarcar que no se encontraron cambios sustanciales en los resultados respecto a los encontrados en la población adulta. En el estudio de Chichocka y colaboradores<sup>56</sup> se realizó la prueba de activación de basófilos en una etapa inicial de la inmunoterapia con veneno de himenópteros y se observó que la TAB permanecía positiva durante todo el periodo. En el estudio de Zitnik y sus colaboradores,<sup>59</sup> llevado a cabo con 26 niños, se encontró un descenso significativo y mantenido en la sensibilidad del basófilo desde los 6 meses del inicio de la inmunoterapia con *Apis mellifera* y a largo plazo tras finalizar la inmunoterapia. Este descenso a concentraciones submáximas se observó en el 80% de los niños que participaron en el estudio, mientras que con concentraciones máximas el descenso fue transitorio a los 6 meses para volver a valores basales. Como se había descrito previamente,<sup>18</sup> la mayor sensibilidad del basófilo, medida en ratio 0.1/1, previo al inicio de la inmunoterapia, fue predictor de los efectos secundarios durante la fase de incremento de la dosis.<sup>59</sup>

En este grupo de edad solo efectuaron repicaduras espontáneas en el 45% de los pacientes del estudio de Zitnik y cols,<sup>59</sup> que fueron bien toleradas.

### Prueba de activación de basófilos para predecir el éxito del tratamiento comparado con la prueba de repicadura

En un estudio prospectivo de 25 pacientes que recibieron inmunoterapia con veneno de *Vespula*, se practicó la repicadura controlada a los 6 meses de iniciar la inmunoterapia.<sup>61</sup> Puesto que solo el 8% de los pacientes tuvo resultados negativos con la prueba de activación de basófilos, a pesar de tolerar la exposición en la prueba de repicadura, los autores concluyen que la TAB no permite identificar a los pacientes tolerantes en ese momento de la inmunoterapia. Sin embargo, debe considerarse que la concentración que emplearon en el estudio (0.1 µg/mL) producía una respuesta de activación máxima en la TAB basal, por lo que no era idónea para valorar los cambios en la sensibilidad del basófilo.

En el estudio de Erzen y sus colaboradores<sup>60</sup> se valoró la relación entre los cambios en la prueba de activación de basófilos con la prueba de repicadura

realizada al final de la inmunoterapia con veneno de himenópteros. Los autores observaron un descenso significativo en la respuesta del basófilo con una concentración submáxima (0.1 µg/mL), y no encontraron cambios con la concentración de 1 µg/mL. Más del 95% de la población estudiada toleró la prueba de repicadura, por lo que los autores concluyen que a una concentración submáxima, la prueba de activación de basófilos supone un buen predictor del éxito del tratamiento, y que la supresión de la respuesta específica del basófilo es permanente después de suspender la inmunoterapia con veneno de himenópteros.

El resto de los estudios no informa la prueba de repicadura, pero tres de ellos recogieron datos de las picaduras espontáneas,<sup>57,58,59</sup> y no produjeron reacciones sistémicas. No se dispone de información acerca de la relación entre los pacientes tolerantes a picaduras espontáneas y el resultado de la prueba de activación de basófilos.

La inmunoterapia con veneno de himenópteros modifica la respuesta inmunológica específica frente al alérgeno, y estimula el cambio de una respuesta alérgica a otra de tolerancia a largo plazo, que se consigue de 3 a 5 años de iniciar la inmunoterapia.<sup>5</sup> En la adquisición de este estado de tolerancia participan diferentes mecanismos celulares y humorales, incluida la desensibilización de células efectoras, modulación de la respuesta T y B con el cambio de isotipos, y aparición de células T reguladoras específicas. Estas células son secretoras de IL-10 y suprimen la respuesta proinflamatoria Th2, con reducción de la secreción de citocinas IL-3, IL-4, IL-5, e IL-13, así como de la migración y activación de las células efectoras, eosinófilos, mastocitos y basófilos, entre otras.<sup>62,63</sup>

Por lo que se refiere al efecto de la inmunoterapia en los basófilos, ésta produce una disminución de su activación.<sup>63</sup> En la etapa más temprana (fase de incremento de la dosis) se observa la desensibilización de mastocitos y basófilos, que no es específica del alérgeno,<sup>64</sup> y afecta su estado de activación y la capacidad de liberación de mediadores,<sup>65</sup> además de ser decisiva para evitar eventos de anafilaxia.<sup>66,67</sup> Este efecto protector se explica por la rápida regulación del receptor de Histamina 2 (H2R),<sup>68</sup> así como la expresión del receptor de alta afinidad de IgE FcεRI.<sup>64</sup> En esta misma línea, y en concreto con la inmunoterapia con veneno de *Vespula*, Nullens y sus colaboradores<sup>69</sup> midieron simultáneamente el contenido y la liberación

de histamina, y la expresión de marcadores de activación de basófilos. Comprobaron que, previo al inicio de la inmunoterapia con veneno de himenópteros, los pacientes alérgicos a este veneno tenían mayor concentración de basófilos que quienes habían sido expuestos, pero no eran alérgicos. Además, sus basófilos contenían incluso 2.5 mayor cantidad de histamina que el grupo control. Se observó también que durante la fase de incremento de la dosis, con una pauta *semi-rush*, los basófilos circulantes disminuían considerablemente, pero mantenían su contenido de histamina. Curiosamente, luego de 6 meses de mantenimiento de la inmunoterapia con veneno de himenópteros, si bien la concentración de basófilos circulantes recuperaba su valor basal, se evidenciaba una disminución significativa del contenido y de la liberación de histamina en respuesta al alérgeno.<sup>69</sup> Estos hallazgos coinciden con los resultados de Erdmann y su grupo,<sup>61</sup> quienes observaron que mientras la prueba de repicadura controlada, efectuada a los 6 meses de iniciar la inmunoterapia, fue bien tolerada, la mayoría de los pacientes mostraba positividad en la prueba de activación de basófilos, lo que parece reflejar que en esta fase se produce la señalización y fusión de los gránulos con la membrana externa, pero sin provocar la liberación de mediadores.

En resumen, el descenso de la activación de basófilos aparece entre los 18-24 meses de iniciar la inmunoterapia con veneno de himenópteros, principalmente a concentraciones submáximas, y se mantiene hasta completar el tratamiento,<sup>52,58,59,60</sup> incluso después de aplicar la repicadura.<sup>60</sup> Además, a medida que se avanza en la inmunoterapia con veneno de himenópteros, el número de TAB que está por debajo del umbral de positividad aumenta, siendo más evidente a las concentraciones submáximas al comienzo de la inmunoterapia, y en los últimos años con altas concentraciones.<sup>58</sup> Algunos estudios señalan que los pacientes que no toleraban la repicadura, después de un periodo prolongado de inmunoterapia, tenían valores más altos de basófilos CD63 por el estímulo específico que los no respondedores.<sup>70,71</sup> Otro estudio informó que la liberación de histamina fue mayor en pacientes que recibieron inmunoterapia con veneno de abeja, que reaccionaban con la prueba de repicadura realizada al finalizar la inmunoterapia, en comparación con los tolerantes.<sup>72</sup> Todos estos estudios apoyan la indi-

cación de la prueba de activación de basófilos como biomarcador útil para vigilar la eficacia de la inmunoterapia con veneno de himenópteros<sup>20</sup> y sugiere que deben valorarse las concentraciones que produce una respuesta submáxima, puesto que los cambios en la respuesta máxima (reactividad) pueden no aportar información del estado clínico de tolerancia, especialmente en las fases iniciales del tratamiento.<sup>73,74</sup>

La inmunoterapia con veneno de himenópteros es el único tratamiento eficaz para evitar reacciones sistémicas en pacientes alérgicos al veneno de insectos;<sup>75,76</sup> sin embargo, no todos los sujetos alcanzan este efecto protector duradero.<sup>2</sup> En pacientes con alergia al veneno de himenópteros, la prueba de activación de basófilos puede emplearse como herramienta diagnóstica, debido a su alta sensibilidad y valor predictivo positivo similar o superior al de las pruebas cutáneas o la determinación de IgE específica,<sup>70</sup> incluso como alternativa para vigilar la eficacia de la inmunoterapia.<sup>19</sup>

## Conclusiones

La selección de las concentraciones adecuadas para valorar la respuesta específica del basófilo debe efectuarse con base en la curva dosis-respuesta, que permita identificar la concentración máxima y submáxima, y conseguir la activación del 50% de los basófilos. La discriminación entre reactividad y sensibilidad es decisiva para utilizar la prueba de activación de basófilos en la vigilancia de la inmunoterapia con veneno de himenópteros. Los cambios en la sensibilidad del basófilo pueden observarse luego de un periodo prolongado de mantenimiento (entre 18-24 meses). La prueba de activación de basófilos puede implementarse durante el seguimiento de la inmunoterapia con veneno de himenópteros como marcador de eficacia del tratamiento, con resultados consistentes con los obtenidos en la prueba de repicadura. Es importante conocer los mecanismos de tolerancia inducida por la inmunoterapia y disponer de biomarcadores, y de esta forma vigilar la eficacia de la terapia y predecir el éxito del tratamiento.

## Agradecimientos

Carla Granados (Trialance SCCL) prestó asistencia editorial, patrocinada por una beca de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEIAC) y financiada por Leti Pharma.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés respecto a este estudio.

## Financiación

El estudio contó con la financiación por parte del Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigaciones Sanitarias, Ministerio de Sanidad, PI19/01023 y la Fundación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC).

## Referencias

1. Biló MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1467-1476 DOI: 10.1111/J.1365.2222.2009.03324. x.
2. Dhami S, Zaman H, Varga EM, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:342-365. DOI: 10.1111/all.13077
3. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73:744-764. DOI: 10.1111/all.13262
4. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:529-535. DOI: 10.1016/0091-6749(92)90319-w
5. Müller UR, Ring J. When can immunotherapy for insect sting allergy be stopped? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:324-328. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.11.018
6. Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, et al. Hymenoptera venom allergy: management of children and adults in clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29:180-205. DOI: 10.18176/jiaci.0310
7. Ruëff F, Przybilla B. Müller U, et al. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on insect venom allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1996;51:216-225. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1996.tb04596. x.
8. Pravettoni V, Piantanida M, Primavesi L, et al. Determinants of venom - specific IgE antibody concentration during long-term wasp venom immunotherapy. *Clin Mol Allergy* 2015;13:29. DOI: 10.1186/s12948-015-0036-6.
9. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy* 2015;70:1393-1405. DOI: 10.1111/all.12698
10. Sabogal - Cuadro P, Zakzuk J. Prueba de activación de basófilos: aspectos técnicos, metodológicos y su utilidad clínica. *Rev Fac Med* 2018;66:447-57. DOI: 10.15446/revfacmed.v66n3.61820
11. Eberlein-König B, Schmidt-Leidescher C, Rakoski J, et al. In vitro basophil activation using CD63 expression in patients with bee and wasp venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:5-11
12. Ebo DG, Sainte-Laudy CH, Bridts CH, et al. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy* 2006;61:1028-1039. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01039.x
13. Sainte-Laudy J, Sabbah A, Drouet, M et al. Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1166-1171. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00863.x
14. Korošec P, Eržen R, Šilar M, et al. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom-specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1730-1737. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03347. x.
15. González-de-Olano D, Álvarez-Twose I, Morgado JM, et al. Evaluation of basophil activation in mastocytosis with Hymenoptera venom anaphylaxis. *Cytometry B Clin Cytom* 2011;80:167-75. DOI: 10.1002/cyto.b.20577
16. Eberlein-König B, Rakoski J, Behrendt H, et al. Use of CD63 expression as marker of in vitro basophil activation in identifying the culprit in insect venom allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:10-6
17. Eberlein B, Krischan L, Darsow U, et al. Double positivity to bee and wasp venom: improved diagnostic procedure by recombinant allergen based IgE testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:155-61. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.008
18. Košnik M, Šilar M, Bajrovic N, et al. High sensitivity of basophils predicts side-effects in venom immunotherapy. *Allergy* 2005;60:1401-1406. DOI:10.1111/j.1398-9995.2005.00894. x.
19. Korošec P, Žibera M, Šilar M, et al. Immunological and clinical factors associated with adverse systemic reactions during the build-up phase of honeybee venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1579-1589. DOI: 10.1111/cea.12582
20. Blank S, Grosch J, Ollert M, et al. Precision medicine in Hymenoptera venom allergy: diagnostics, biomarkers, and Therapy of different endotypes and phenotypes. *Front Immunol* 2020;11:579409. DOI: 10.3389/fimmu.2020.579409
21. Schiener M, Eberlein B, Moreno-Aguilar C, et al. Application of recombinant antigen 5 allergens from seven allergy-relevant Hymenoptera species in diagnostics. *Allergy* 2017;72:98-108. DOI: 10.1111/all.13000



22. De Amici M, Barocci F, Caimmi S, *et al.* Clinical use of basophil activation test in drug, food and hymenoptera venom allergies. *Minerva Pediatr* 2019;71. DOI: 10.23736/S0026-4946.18.05144-7
23. Arzt L, Bokanovic D, Schrautzer C, *et al.* Immunological differences between insect venom-allergic patients with and without immunotherapy and asymptotically sensitized subjects. *Allergy* 2018;73:1223–31. DOI: 10.1111/all.13368
24. Jakob T, Rafei-Shamsabadi D, Spillner E, *et al.* Diagnostics in hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo J Int* 2017;26:93–105. DOI: 10.1007/s40629-017-0014-2
25. Nittner-Marszalska M, Cichocka-Jarosz E. Insect sting allergy in adults: key messages for clinicians. *Pol Arch Med Wewn* 2015;125:929–37. DOI: 10.20452/pamw.3216
26. Tankersley MS, Ledford DK. Stinging insect allergy: State of the Art 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:315–22. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.03.012
27. Uyttebroek AP, Sabato V, Faber MA, *et al.* Basophil activation tests: time for a reconsideration. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1325–35. DOI: 10.1586/1744666X.2014.959498
28. Cabrera CM, Urra JM, Alfaya T, *et al.* Expression of Th1, Th2, lymphocyte trafficking and activation markers on CD4+ T-cells of Hymenoptera allergic subjects and after venom immunotherapy. *Mol Immunol* 2014;62:178–85. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.06.023
29. Antolín D, Moreno C, Vega A, *et al.* Venom immunotherapy: an updated review. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:449. DOI: 10.1007/s11882-014-0449-1
30. Ebo DG, van Vaerenbergh M, de Graaf DC, *et al.* *In vitro* diagnosis of hymenoptera venom allergy and further development of component resolved diagnostics. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:375–84. DOI: 10.1586/1744666X.2014.881252
31. Korošec P, Šilar M, Eržen R, *et al.* Clinical routine utility of basophil activation testing for diagnosis of Hymenoptera-allergic patients with emphasis on Individuals with negative venom-specific IgE antibodies. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:363–8. DOI: 10.1159/000348500
32. Vinzón SE, Marino-Buslje C, Rivera E, *et al.* A naturally occurring hypoallergenic variant of vespid Antigen 5 from *Polybia scutellaris* venom as a candidate for allergen-specific immunotherapy. *PLoS One* 2012;7:e41351. DOI: 10.1371/journal.pone.0041351
33. Bonadonna P, Zanotti R, Melioli G, *et al.* The role of basophil activation test in special populations with mastocytosis and reactions to hymenoptera sting. *Allergy* 2012;67:962-5. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02849.x
34. Neis MM, Merk HF. Value of component-based diagnostics in IgE-mediated hymenoptera sting reactions. *Cutan Ocul Toxicol* 2012;31:117-23. DOI: 10.3109/15569527.2011.621080
35. Sturm GJ, Jin C, Kranzelbinder B, *et al.* Inconsistent results of diagnostic tools hamper the differentiation between bee and vespid venom allergy. *PLoS One* 2011;6:e20842. DOI: 10.1371/journal.pone.0020842
36. Tracy JM, Lewis EJ, Demain JG. Insect anaphylaxis: addressing clinical challenges. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:332-6 DOI: 10.1097/ACI.0b013e32834877ab
37. Blank S, Seismann H, Michel Y, *et al.* Api m 10, a genuine *A. mellifera* venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts. *Allergy* 2011;66:1322-9. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02667.x
38. Demain JG, Minael AA, Tracy JM. Anaphylaxis and insect allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:318-22. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833a6c72
39. Verweij MM, De Knop KJ, Bridts CH, *et al.* P38 mitogen-activated protein kinase signal transduction in the diagnosis and follow up of immunotherapy of wasp venom. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78:302-7. DOI: 10.1002/cyto.b.20531
40. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, *et al.* Hymenoptera venom allergy: taking the sting out of difficult cases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:357-60.
41. Dubois AE, van der Heide S. Basophil-activation tests in Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:346-9. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3282638848
42. Machado DC, Horton D, Harrop R, *et al.* Potential allergens stimulate the release of mediators of the allergic response from cells of mast cell lineage in the absence of sensitization with antigen specific IgE. *Eur J Immunol* 1996;26:2972-80. DOI: 10.1002/eji.1830261224
43. Brown SG, Haas MA; Black JA, *et al.* *In vitro* testing to diagnose venom allergy and monitor immunotherapy: a placebo-controlled, crossover trial. *Clin Exp Allergy* 2004;34:792-800. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.01949.x
44. Korošec P, Šilar M, Kopač P *et al.* Distinct contributory factors determine basophil-allergen sensitivity in grass pollen rhinitis and in anaphylactic wasp venom allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:89-101. DOI: 10.1159/000452102
45. Bergmann-Hug K, Fricker M, Hausmann O, *et al.* Sensitization to Hymenoptera venom in pollen allergic patients: Frequency and involvement of cross-reacting carbohydrate. *PLoS One* 2020;15:e0238740. DOI: 10.1371/journal.pone.0238740



46. Ebo DG, Faber M, Sabato V, *et al.* Component-resolved diagnosis of wasp (yellow jacket) venom allergy. *Clin Exp Allergy* 2012;43:255-261. DOI: 10.1111/cea.12057
47. Siegmund BA, Vogelsang H, Machnik A, *et al.* Surface membrane antigen alteration on blood basophils in patients with Hymenoptera venom allergy under immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1190-1195. DOI: 10.1067/mai.2000.110928
48. Alfaya T, Soriano V, Soto T, *et al.* Key issues in hymenoptera venom allergy: an update. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017;27:19-31. DOI: 10.18176/jiaci.0123
49. Čelesnik N, Vesel T, Rijavec M, *et al.* Short-term venom immunotherapy induces desensitization of FcεRI-mediated basophil response. *Allergy* 2012;67:1594-1600. DOI: 10.1111/all.12044
50. Kosnik M, Korošec P. Importance of basophil activation testing in insect venom allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:11. DOI: 10.1186/1710-1492-5-11
51. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, *et al.* The basophil activation test in the diagnosis and follow-up of hymenoptera venom allergy: an alternative point of view. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:482-495. PMID: 19123451
52. Sainte-Laudy J, Touraine F, Cluzan D, *et al.* Follow-up of venom immunotherapy on Flow cytometry and definition of a protective index. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;170:243-250. DOI: 10.1159/000449162
53. Urra JM, Cabrera CM, Alfaya T, *et al.* Agreement of skin test with IL-4 production and CD40L expression by cells upon immunotherapy of subjects with systemic reactions to Hymenoptera stings. *Mol Immunol* 2016;70:134-9. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.12.013
54. Bidad K, Nawijn MC, van Oosterhout AJ, *et al.* Basophil activation test in the diagnosis and monitoring of mastocytosis patients with wasp venom allergy on immunotherapy. *Cytometry B Clin Cytom* 2014;10:375-84. DOI: 10.1002/cytob.21148
55. Mikkelsen S, Bibby BM, Bogebjerg M, *et al.* Basophil sensitivity through CD63 or CD203c is a functional measure for specific immunotherapy. *Clinical and Molecular Allergy* 2010;8:2. DOI: 10.1186/1476-7961-8-2
56. Chichocka-Jarosz E, Dorynska A, Pietrzyk JJ, *et al.* Laboratory markers of mast cell and basophil activation in monitoring rush immunotherapy in bee venom-allergic children. *Immunotherapy* 2011;3:1013-7. DOI: 10.2217/imt.11.91
57. Ebo DG, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, *et al.* Flow-assisted quantification of in vitro activated basophils in the diagnosis of wasp venom allergy and follow-up of wasp venom immunotherapy. *Cytometry B Clin Cytom* 2007;72:196-203. DOI: 10.1002/cyto.b.20142
58. Rodríguez A, Cámara C, Ramos A, *et al.* Short-, intermediate-, and long-term changes in basophil reactivity induced by venom immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:412-20. DOI: 10.4168/aaair.2016.8.5.412
59. Žitnik SE, Vesel T, Avčin T, *et al.* Monitoring honeybee venom immunotherapy in children with the basophil activation test. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:166-72. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01233.x
60. Eržen R, Košnik M, Šilar M, *et al.* Basophil response and the induction of a tolerance in venom immunotherapy: a long-term sting challenge study. *Allergy* 2012;67:962-5. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02817.x
61. Erdmann SM, Sachs B, Kwiciczen R, *et al.* The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy* 2004;59:1102-1110. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00624.x
62. Schiener M, Graessel A, Ollert M, *et al.* Allergen-specific immunotherapy of Hymenoptera venom allergy - also a matter of diagnosis. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:2467-2481. DOI: 10.1080/21645515.2017.1334745
63. Akdis C, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J* 2015;8:17. DOI: 10.1186/s40413-015-0063-2
64. Čelesnik N, Šilar M, Eržen R, *et al.* Down-regulation of FcεRI-mediated CD63 basophil response during short-term VIT determined venom-nonspecific desensitization. *PLoS One* 2014;14:e94762. DOI: 10.1371/journal.pone.0094762.
65. Plewako H, Wosinska K, Arvidsson M, *et al.* Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:346-53. DOI: 10.1159/000095461
66. Patil SU, Shreffler WG. Immunology in the clinic review series; focus on allergies: basophils as biomarkers for assessing immune modulation. *Clin Exp Immunol* 2012;167:59-66. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04503.x
67. Demšar Luzar A, Korošec P, Košnik M, *et al.* Hymenoptera venom immunotherapy: immune mechanisms of induced protection and tolerance. *Cells* 2021;10:1575. DOI: 10.3390/cells10071575
68. Novak M, Mete M, Bussmann C, *et al.* Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1153-1158.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.039
69. Nullens S, Sabato V, Faber M, *et al.* Basophilic histamine content and release during venom immunotherapy: Insights by

- flow cytometry. *Clinical Cytometry* 2013;84B:173-178. DOI: 10.1002/cyto.b.21084
70. Peternelj A, Silar M, Erzen R, *et al.* Basophil sensitivity in patients not responding to venom immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:248-54. DOI: 10.1159/000116361
71. Kucera P, Cvackova M, Hulikova K, *et al.* Basophil activation can predict clinical sensitivity in patients after venom immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:110-16.
72. Eberlein-Konig B, Ullmann S, Thomas P, *et al.* Tryptase and histamine release due to a sting challenge in bee venom allergic patients treated successfully or unsuccessfully with hyposensitization. *Clin Exp Allergy* 1995;25:704-12. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1995.tb00007.x
73. Eberlein B. Basophil activation as marker of clinically relevant allergy and therapy outcome. *Frontiers in Immunology* 2020;11:1815. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01815
74. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, *et al.* IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J* 2020;13:100080. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100080
75. Bonifazi F, Jutel M, Bilô MB, and the EAACI interest group on insect venom hypersensitivity. Prevention and treatment of Hymenoptera venom allergy: Guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005;60:1459-70. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00960.x
76. Sahiner UM, Durham SR. Hymenoptera Venom Allergy: ¿How Does Venom Immunotherapy Prevent Anaphylaxis from Bee and Wasp Stings? *Front Immunol* 2019;10:1959. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01959
77. Diagnostic value of the basophil activation test in evaluating Hymenoptera venom sensitization. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:344-348. DOI: 10.1007/s00508-009-1174-y

## Angioedema hereditario por bradiginina. Reporte de Caso

### Hereditary bradykinin angioedema. Case report

Luiz Marcelo Pimenta e Silva,<sup>1</sup> Fernando Oliveira dos Santos,<sup>2</sup> Flávia Rodrigues de Oliveira,<sup>2</sup> Giovanna Marcílio Santos,<sup>2</sup> Julya Margit Janicsek Wolff Dick<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Federal de San Pablo (UNIFESP). Departamento de Alergia e Inmunología Clínica. San Pablo SP, Brasil.  
<sup>2</sup>Universidad Metropolitana de Santos (UNIMES). Facultad de Medicina. Santos - SP, Brasil.

Recibido: 12-01-2022

Aceptado: 30-11-2022

Publicado: 01-02-2023

Correspondencia:

Fernando Oliveira dos Santos  
fernandoos2010@live.com

DOI: 10.29262/ram.v69i3.1057

#### ORCID

Luiz Marcelo Pimenta e Silva  
0000-0001-7124-3411

Fernando Oliveira dos Santos  
000-0002-8497-8086

Flávia Rodrigues de Oliveira  
0000-0003-3371-3683

Giovanna Marcílio Santos  
0000-0002-7195-339X

Julya Margit Janicsek Wolff Dick  
0000-0002-8629-9781.

#### Resumen

**Introducción:** El angioedema hereditario es una enfermedad genética autosómica dominante, asociada con aumento de las concentraciones de bradiginina. Se clasifica en tres tipos, de acuerdo con la enzima C1-INH. El diagnóstico se establece por las manifestaciones clínicas y los estudios de laboratorio. El tratamiento consiste profilaxis a corto y largo plazo, y protocolo para el control de las crisis.

**Reporte del caso:** Paciente femenina de 40 años, que acudió al servicio de Urgencias por edema labial, sin reacción al tratamiento con corticosteroides. Se detectaron concentraciones bajas de IgE, C4 e inhibidores de la esterasa C1. Se estableció el diagnóstico de angioedema hereditario. Actualmente se mantiene en tratamiento profiláctico con danazol y plasma fresco congelado para el control de las crisis.

**Conclusiones:** El angioedema hereditario es una enfermedad que afecta considerablemente la calidad de vida; por tanto, debe diagnosticarse de forma oportuna y establecer un plan de tratamiento eficaz, con la intención de prevenir o reducir las complicaciones.

**Palabras clave:** Angioedema Hereditario; Bradiginina; Inhibidor C1; Gen SERPING 1.

#### Abstract

**Introduction:** Hereditary angioedema is an autosomal dominant genetic disease, associated with increased levels of bradykinin. It is classified into 3 types according to the C1-INH enzyme. The diagnosis is clinical and laboratory. Its treatment is divided into short- and long-term and crisis prophylaxis.

**Case report:** 40-year-old female patient who came to the emergency service for labial edema without resolution with corticosteroids. The tests for IgE, C4 and C1 esterase inhibitors had a low result. She currently uses danazol prophylactically and fresh frozen plasma in crises.

**Conclusion:** Since it is a disease that considerably affects the quality of life, hereditary angioedema must be diagnosed and an effective treatment plan made to prevent or reduce its complications.

**Key words:** Hereditary Angioedema; Bradykinin; C1 inhibitor; Serping 1 gene.



## Introducción

El angioedema hereditario es una enfermedad genética autosómica dominante. La manifestación principal es el aumento de las concentraciones de bradicinina, que se enlaza al receptor B2 en las células endoteliales, con subsiguiente aumento del espacio entre las uniones endoteliales, provocando que el líquido se escape de los vasos y forme el angioedema. La bradicinina también es responsable de aumentar la producción de óxido nítrico y favorecer la contracción del citoesqueleto, y subsiguiente vasodilatación.<sup>1</sup>

La clasificación de angioedema hereditario se basa en la forma en que se produce el aumento de bradicinina en el cuerpo del individuo. El tipo 1 es la variación más frecuente, y se caracteriza por la deficiencia cuantitativa de la enzima C1-INH, una serina proteasa codificada por el gen SERPING1 que inhibe el sistema del complemento. Esta deficiencia provoca hiperactividad del sistema del complemento y del sistema de contacto.<sup>1,2,3</sup>

La variación del angioedema hereditario tipo 2 ocurre por la disfunción de la enzima C1-INH, debido a mutaciones en el gen SERPING1, identificada en las pruebas de laboratorio por concentraciones normales de C1-INH.<sup>2</sup> La variación 3 se origina por altas concentraciones de estrógenos (frecuente en mujeres) y puede correlacionarse con mutaciones del factor XII, gen plasminógeno, angiopoyetina y cininógeno, asociadas con concentraciones normales de la enzima C1-INH.<sup>1</sup>

El diagnóstico de angioedema hereditario se establece con la determinación de las concentraciones de proteína C4 y la enzima C1-INH, cuando se observa la combinación de concentraciones bajas de C4 y actividad funcional disminuida. En el 98% de los casos es compatible con angioedema hereditario por deficiencia de C1-INH.<sup>2</sup> El tratamiento de pacientes con angioedema hereditario consiste en profilaxis a corto y largo plazo, y protocolo para el control de las crisis.<sup>4</sup>

## Reporte de caso

Paciente femenina de 40 años, caucásica, originaria y residente de Santos, Brasil, que en diciembre de 2019 acudió al servicio de Urgencia por edema labial (**Figura 1**), quizá debido al consumo de algún producto que le generó alergia alimentaria. Informó que no era la primera ocasión que esto ocurría y los síntomas tardaban en desaparecer, incluso con la aplicación de corticosteroides por vía intramuscular. Negó padecer hipertensión arterial sistémica y alteraciones tiroideas; antecedentes familiares de la enfermedad, prurito, ni tener relación con medicamentos antiinflamatorios no esteroides o antibióticos.

Para establecer el diagnóstico se llevaron a cabo las pruebas: prick test para leche, huevo, trigo y ácaros, todas sin sensibilidad; IgE específica para maní, gluten, trigo, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina y caseína, todas con valor < 0.1 kU/L, consideradas indetectables; anticuerpo anti-TPO con resultado nor-



**Figura 1.** Edema de labio superior.

mal; IgE de 2 UI/mL, considerada baja y C4 con valor de 6 mg/dL considerado bajo (referencia: > 14 mg/dL).

Durante enero de 2020 desaparecieron los síntomas y por el análisis de los resultados de laboratorio se solicitaron nuevas pruebas para integrar el diagnóstico certero: se repitió la prueba de C4, que resultó con los mismos valores que la anterior (6mg/dL). A partir de esto, se solicitó la determinación del inhibidor funcional de la esterasa C1: 21.4% (70-130%) y el inhibidor de la esterasa C1 cuantitativo: 4,7% (14-30%) para confirmar el diagnóstico, clasificando a la paciente con angioedema por bradisinina, dejando pautas escritas. Para esta prueba, la paciente se mantuvo en ayuno durante 8 horas y la relación sangre-anticoagulante fue exactamente de 9:1. La muestra se homogeneizó por inversión suave y se centrifugó inmediatamente después de la recogida durante 15 minutos a 3000 rpm. Después de la separación, el plasma permaneció congelado a -20 °C durante el almacenamiento y el transporte. El método utilizado fue la inmunodifusión radial para la dosificación de la proteína y la prueba de enmascaramiento de antigenicidad de C1r para la evaluación de la actividad funcional. Las pruebas para evaluar el daño hepático resultaron dentro de los parámetros de referencia.

En noviembre de 2020, después de 10 meses de última visita médica, acudió a consulta por un nuevo episodio de edema labial, además de síntomas de abdomen agudo, sin respuesta al tratamiento con corticosteroides ni antihistamínicos. Hasta el momento no se ha establecido la relación de ningún factor que desencadene las crisis en la paciente.

Hoy día recibe tratamiento con danazol (1 al día) y plasma fresco congelado para el control de las crisis, con lo que se ha observado mejoría en la calidad de vida y control de la enfermedad.

## Discusión

El angioedema es el término utilizado para un edema localizado, no inflamatorio, asimétrico, desfigurante y de curación espontánea. Afecta la dermis profunda, los tejidos subcutáneos o la submucosa, y la inflamación resulta de la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular.<sup>5</sup> El término angioedema hereditario se utiliza para caracterizar el angioedema de herencia autosómica dominante, causado por aumento de la concentración de bradisinina. El angioedema hereditario es una de las causas más raras de todos

los tipos de angioedema, con una incidencia inicial de aproximadamente 1:50,000, pero con la descripción de nuevos subgrupos resultó ser más común de lo esperado.<sup>1,6,7</sup>

Según la clasificación de “angioedema sin urticas” existen 3 tipos de la enfermedad: angioedema hereditario con deficiencia cuantitativa de C1-INH (antiguo tipo I), caracterizado por concentraciones por debajo del 50% de los valores normales de C1-INH; angioedema hereditario con disfunción de C1-INH (antiguo tipo II) y angioedema hereditario con C1-INH dentro de los parámetros de referencia (antes tipo III). El primer fenotipo, situación del caso aquí expuesto, representa el 80-85% de los casos.<sup>1</sup>

Esta enzima es conocida por su actividad en la inhibición del sistema de complemento, además de la regulación de los sistemas de contacto, coagulación y fibrinólisis.<sup>8</sup> Algunos estudios demuestran que el principal proceso implicado con el angioedema hereditario es la activación excesiva del sistema de contacto (sistema calicreína-cinina) y el aumento de la producción de bradisinina.<sup>1</sup>

Las manifestaciones clínicas de la paciente analizada (edema labial y del aparato digestivo, causante de dolor abdominal), además de los episodios recurrentes de edema, especialmente no asociados con urticaria ni prurito, son característicos de la enfermedad. En algunos casos puede iniciarse por factores desencadenantes, pero en la mayoría ocurre de forma espontánea, sobre todo en pacientes predispuestos, como sucedió en nuestro caso.<sup>1</sup>

Para la estandarización diagnóstica se establecieron los criterios de pacientes con angioedema hereditario con deficiencia de C1-INH (**Cuadro 1**). Para confirmar el diagnóstico se requiere la coexistencia de un criterio primario y uno bioquímico, cumplidos por la paciente en cuestión.<sup>1</sup> Los pacientes con sospecha clínica pueden recurrir a la determinación sérica de C4, que resulta baja en la mayoría de los casos de angioedema hereditario, incluso durante el periodo entre crisis. Es importante destacar que la paciente no refirió antecedentes familiares similares, lo que puede significar dos cosas: 1) está incluida en el 25% de los casos con angioedema hereditario sin antecedentes familiares, o 2) nunca se estableció el diagnóstico en ninguna persona de su familia.

La mayoría de los especialistas desconoce el angioedema hereditario; por tanto, suelen subdiagnosti-

**Cuadro 1.** Criterios diagnósticos de pacientes con angioedema hereditario con deficiencia de C1-INH.

Criterios clínicos primarios	Angioedema subcutáneo no inflamatorio por más de 12 horas
	Dolor abdominal de origen orgánico indefinido por más de 6 horas
	Edema laríngeo
Criterios clínicos secundarios	Antecedentes familiares de angioedema hereditario
Criterios bioquímicos	Deficiencia cuantitativa de C1-INH (<50% en dos muestras)
	Deficiencia funcional de C1-INH (<50% en dos muestras)
	Mutación en el gen codificador de C1-INH (SERPING 1)

car y subtratar la enfermedad. Los pacientes con esta alteración se diagnostican erróneamente con "alergia alimentaria". Puesto que el angioedema hereditario es un tipo de angioedema no histaminérgico, las crisis no disminuyen con la administración de corticosteroides ni antihistamínicos, como se observó en nuestra paciente. Por lo anterior, el diagnóstico diferencial del angioedema hereditario es decisivo para optimizar los desenlaces de los pacientes,<sup>6</sup> incluida la prevención de la muerte por asfixia, generada por un angioedema laríngeo.

El tratamiento debe entregarse por escrito al paciente, con información relevante de la enfermedad. Danazol es un andrógeno atenuado que aumenta las concentraciones de C1-INH y tiene como objetivo reducir la frecuencia de las crisis. El plasma fresco congelado está indicado para la profilaxis a corto plazo de procedimientos de alto riesgo, incluso puede indicarse durante los episodios. Sin embargo, su administración durante las crisis está indicado solo en ausencia de otros medicamentos más efectivos, como el concentrado de pdC1-INH, icatibanto y ecallantide.<sup>1</sup>

## Conclusiones

El angioedema hereditario es una enfermedad que afecta la calidad de vida de los pacientes; por tanto, el diagnóstico certero es decisivo para implementar el

tratamiento eficaz y prevenir posibles complicaciones, como la muerte por asfixia. Se requieren estudios adicionales y difusión médica para dilucidar los posibles diagnósticos diferenciales de pacientes con angioedema hereditario.

## Referencias

1. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chet al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário - 2017. *Arq Asma Alerg Immunol.* 2017;1(1):23-48 <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20170005>
2. Nicole Beard, et al. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks - 2019. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* doi: [doi.org/10.1002/14651858.CD013403](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013403) <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013403>
3. Associação Brasileira de Portadores de Angioedema Hereditário. Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. <https://www.abranghe.org.br/historia-do-aeh/>
4. Angioedema Hereditário e Adquirido. Manual MSD Versão para Profissionais de Saúde. <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/imunologia-dist%C3%BArbios-al%C3%A9rgicos/dist%C3%BArbios-al%C3%A9rgicos,-autoimunes-e-outras-rea%C3%A7%C3%B5es-de-hipersensibilidade/angioedema-heredit%C3%A1rio-e-adquirido>
5. Bova M, De Feo G, Parente R, et al. Hereditary and acquired angioedema: heterogeneity of pathogenesis and clinical phenotypes. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;175:126-35. <https://doi.org/10.1159/000486312>
6. Pines JM, Poarch K, Hughes S. Recognition and Differential Diagnosis of Hereditary Angioedema in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2021 Jan;60(1):35-43. doi: [10.1016/j.jemermed.2020.09.044](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.09.044). <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.09.044>
7. Craig T. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *WAO Journal.* 2012;5:182-99. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e318279affa>
8. Walford HH, Zuraw BL. Current update on cellular and molecular mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:413-8. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.12.023>



## Mastocitoma solitario. Comunicación de un caso

### Solitary mast cell tumor. A case communication

Camila Delgadillo Jordán,<sup>1</sup> Carla Barbini,<sup>1</sup> Aníbal Parigini,<sup>1</sup> Pamela Figueroa,<sup>1</sup> Javier Anaya,<sup>2</sup> Corina Busso<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Dermatología.

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía patológica.

Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 24-03-2022

Aceptado: 30-11-2022

Publicado: 01-02-2023

DOI: 10.29262/ram.v69i3.1107

Correspondencia:

Camila Delgadillo Jordán  
cdelgadi@cas.austral.edu.ar

#### ORCID

Camila Delgadillo Jordán

0000-0002-0366-5353

Carla Barbini

0000-0002-0708-8477

Aníbal Parigini

0000-0001-6733-2104

Pamela Figueroa

0000-0001-6816-8174

Javier Anaya

0000-0002-6665-1901

Corina Busso

0000-0002-4015-4974

#### Resumen

**Antecedentes:** El mastocitoma solitario es una variante de mastocitosis cutánea de buen pronóstico, congénita, que aparece durante las primeras semanas de vida. Las manifestaciones clínicas incluyen: lesiones de color rojo-marrón, que pueden ser asintomáticas o generar lesiones sistémicas asociadas con la liberación de histamina.

**Reporte de caso:** Paciente femenina de 19 años, que acudió a consulta médica por una lesión pigmentada, ligeramente sobre-elevada en el pliegue antecubital izquierdo, asintomática, de reciente aparición y crecimiento progresivo. La dermatoscopia reportó una fina red simétrica, de color pardo-amarillenta, con puntos negros y distribución al azar. El informe de Anatomía patológica y los hallazgos de inmunohistoquímica fueron compatibles con mastocitoma.

**Conclusión:** El mastocitoma solitario no es exclusivo de la población pediátrica y su manifestación en la población adulta suele ser atípica. El conocimiento de las características dermatoscópicas es útil para establecer el diagnóstico certero.

**Palabras claves:** Mastocitoma solitario; Mastocitosis; Dermatoscopia; Inmunohistoquímica

#### Abstract

**Background:** the solitary cutaneous mastocytoma is a variant of cutaneous mastocytosis which carries a good prognosis. It may develop at a very early age, during the first weeks of life, or even be congenital. Typically, they present as red-brownish lesions that may be asymptomatic or present systemic manifestations associated with histamine release.

**Case report:** A 19-year-old female patient who attended a medical consultation for a pigmented lesion, slightly raised in the left antecubital fold, asymptomatic, of recent appearance and progressive growth. Dermoscopy reported a fine symmetrical network, yellowish-brown in color and randomly distributed black dots. The pathology report and immunohistochemical findings were consistent with mast cell tumor.

**Conclusion:** The solitary cutaneous mastocytoma should not be considered as an exclusive entity in the pediatric population. Acknowledgment of its atypical clinical presentation with its dermatoscopic features, is useful for diagnosis.

**Key words:** Solitary mastocytoma; Mastocytosis; Dermoscopy; Immunohistochemistry



## Introducción

Las mastocitosis son un grupo de alteraciones caracterizadas por la proliferación clonal de mastocitos en distintos órganos, donde la piel es uno de los más afectados. La prevalencia es de 9 casos por cada 100,000 habitantes en Estados Unidos.<sup>1</sup> En la población pediátrica, el 80% de los casos de la enfermedad corresponden a mastocitosis cutáneas, y de estos el 10 a 15% representan los mastocitomas solitarios.<sup>1</sup> Sin embargo, resulta difícil estimar la prevalencia en adultos, porque su manifestación es extremadamente rara.

Las mutaciones somáticas en el protoncogén c-KIT son responsables de la proliferación clonal de los mastocitos.<sup>1,3,5</sup> La mutación más frecuente en la población adulta es KIT D816V, localizada en el exón 17, detectada en más del 90% de los casos, a diferencia de lo observado en la población pediátrica, cuya detección es variable.<sup>6</sup>

Las manifestaciones clínicas incluyen: mastocitosis cutánea maculopapular, mastocitosis cutánea difusa y mastocitoma solitario, este último descrito por primera vez por Nettleship, en 1889.<sup>2</sup>

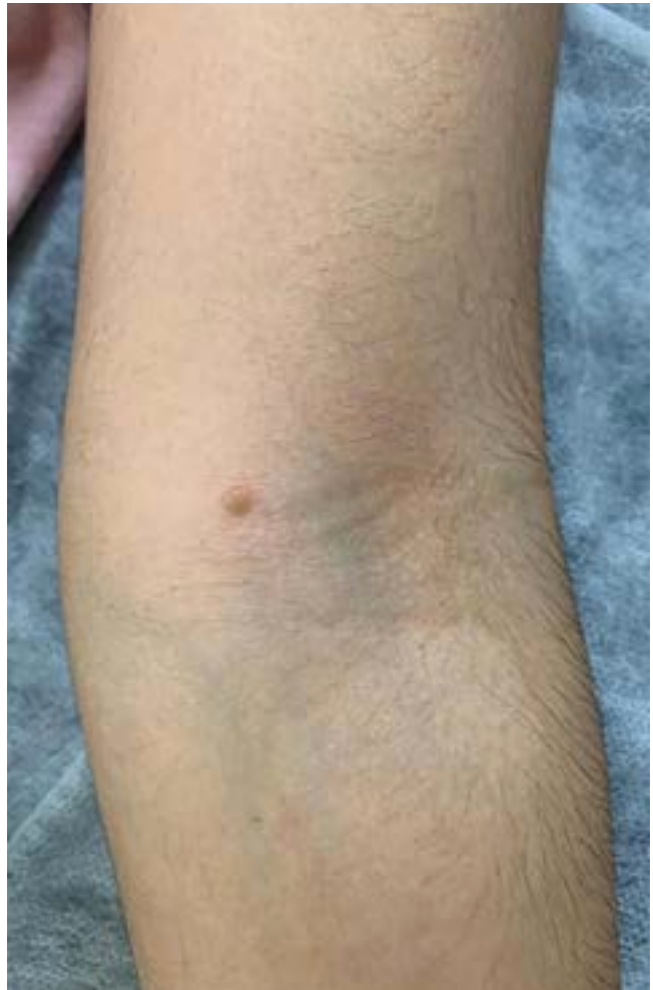
El mastocitoma solitario es una alteración frecuente en pacientes pediátricos, en quienes suele aparecer antes de los 2 años de vida, principalmente en las extremidades, la cara, el cuero cabelludo y, con menor frecuencia, el tronco. Se origina como una lesión única, sobrelevada, de color rojo-marrón o pardo-amarilla, indurada y de tamaño variable.<sup>3</sup> Es habitual su curso indolente y suele desaparecer en la adolescencia.<sup>3-5</sup>

La mayoría de los pacientes manifiesta síntomas locales: signo de Darier, que es positivo en el 50% de los casos de mastocitoma cutáneo.<sup>1</sup> Algunos pacientes pueden manifestar síntomas relacionados con la liberación local y sistémica de histamina, y de mediadores de mastocitos como: leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas. Estos síntomas incluyen: prurito, sofocos o sensación de ardor, náuseas, dolor abdominal, diarrea, cefalea, hipotensión, incluso anafilaxia.<sup>2,3,6</sup>

Los hallazgos clínicos son un factor importante para establecer el diagnóstico, además del estudio histopatológico y la dermatoscopia. Vañó-Galván y sus colaboradores describieron cuatro patrones dermatoscópicos en el diagnóstico de pacientes con mastocitoma cutáneo: 1) marrón homogéneo, 2) amarillo homogéneo, 3) reticular vascular y 4) reticular pigmentado.<sup>7</sup>

## Reporte del caso

Paciente femenina de 19 años, sin antecedentes patológicos de interés para el padecimiento actual, que acudió al servicio de Dermatología para estudio de control dermatológico de rutina. Al examen físico se observó una lesión pigmentada, ligeramente sobrelevada en el pliegue antecubital izquierdo (**Figura 1**). La dermatoscopia mostró una fina red simétrica, de color marrón-amarillo, con puntos negros de distribución al azar (**Figura 2**); no se observaron lesiones en el resto del tegumento. El signo de Darier fue negativo. Al interrogatorio refirió que la lesión era nueva, no pruriginosa y había aumentado de tamaño en los últimos meses. Negó síntomas sistémicos: fiebre, cefalea, mareos, dolor abdominal y sudoración.



**Figura 1.** Lesión sobrelevada, pigmentada, localizada en el pliegue antecubital izquierdo



**Figura 2.** Lesión pigmentada de color marrón-amarilla, con una fina red simétrica y puntos negros de distribución al azar.

Se realizó la resección de la lesión y el estudio histopatológico reportó células mononucleares de citoplasma granular, asociadas con mastocitos perivasculares e intersticiales dérmicos. La inmunohistoquímica con PAS y azul de toluidina resultó positiva en los gránulos citoplasmáticos y la inmunomarcación informó CD-117+, hallazgos compatibles con mastocitoma cutáneo solitario (**Figura 3**). No se solicitaron estudios complementarios.

Hasta la fecha, la paciente se encuentra en seguimiento, sin evidencia de recidiva de la lesión.

## Discusión

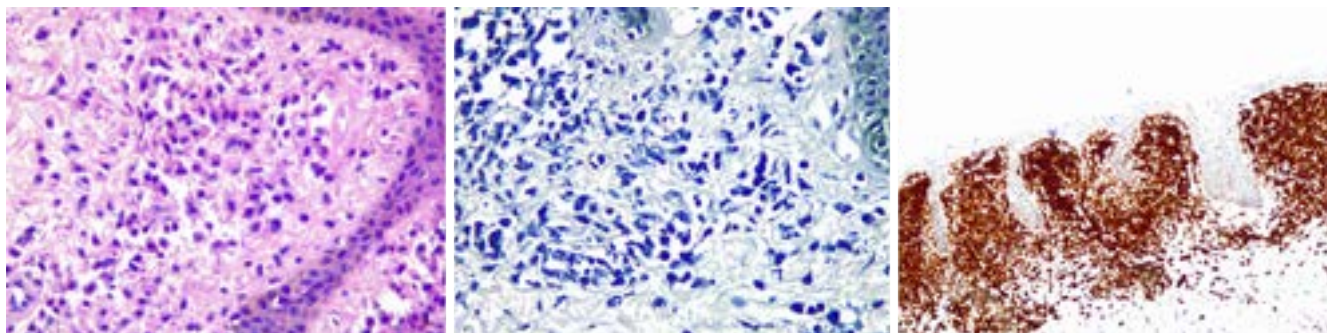
La manifestación de un mastocitoma solitario en la edad adulta, como ocurrió en el caso aquí expuesto, es poco frecuente (suele aparecer en los primeros años de vida).<sup>2,3,9,10</sup> En el adulto, la forma más frecuente es la mastocitosis sistémica indolente,<sup>3,9,10</sup> de carácter crónico, asociada con anafilaxia en el 20-49% de los casos.<sup>6</sup> Las lesiones suelen ser maculopapulares, múltiples, monomorfas y pequeñas. Nuestra paciente tenía una lesión única y asintomática.

El mastocitoma que inicia en la edad adulta no suele tener involución espontánea, como ocurre con las lesiones en pacientes pediátricos. Una opción de tratamiento es la cirugía.<sup>4,9,10</sup> En la mayoría de los casos, la biopsia escisional, efectuada con fines diagnósticos, resulta terapéutica.<sup>10</sup>

De acuerdo con un estudio, la mayoría de los pacientes adultos con mastocitoma solitario fueron sometidos a escisión quirúrgica completa de la lesión.<sup>10</sup> Durante el seguimiento a dos años no se detectó recurrencia, excepto en un caso con mastocitoma atípico-borderline sarcoma.<sup>9</sup> De igual modo, en nuestra paciente, luego de la escisión completa de la lesión, no se evidenció recidiva en el primer año de seguimiento.

La identificación de mastocitosis sistémica en estos pacientes sigue siendo un tema de discusión. En la revisión de Cohen y su grupo de estudio, llevada a cabo con 16 pacientes adultos con diagnóstico de mastocitoma cutáneo, solo en dos se estudió la posibilidad de afectación sistémica, pero ninguno tuvo hallazgos positivos.<sup>9,10</sup>

Aunque no existe evidencia suficiente para estandarizar el seguimiento en estos pacientes, algunos



**Figura 3. A)** Tinción con H-E (40X), se observa una población de mastocitos monomorfos, con núcleos excéntricos y citoplasma de aspecto granular basófilo. **B)** Tinción con azul de toluidina (40X), que muestra gránulos con leve metacromasia. **C)** Inmunohistoquímica (10X) que evidencia positividad para CD-117.

autores recomiendan tratamiento conservador, con estudios de laboratorio y de médula ósea.<sup>9,10</sup> En la paciente de este estudio no se realizaron pruebas adicionales, por tratarse de una lesión única, con signo de Darier negativo, sin ningún síntoma relacionado, en quién se obtuvo una biopsia escisional diagnóstica y terapéutica desde la evaluación inicial. En caso de no haberse resecado la lesión por completo, de acuerdo con lo detallado anteriormente, podrían haberse brindado pautas de alarma e indicado seguimiento clínico.

De los cuatro patrones dermatoscópicos descritos para esta alteración,<sup>1,6-8</sup> el reticular pigmentado y el marrón homogéneo son los más frecuentes en la población adulta y en la pediátrica; en esta se agrega el patrón amarillo homogéneo.<sup>8</sup> Sin embargo, de acuerdo con la bibliografía y los hallazgos en nuestra paciente, este tipo de patrones pueden superponerse, tornarse a una coloración amarilla difusa (debido al infiltrado mastocitario dérmico) y generar una pseudo-red pigmentada por la proliferación melanocítica en la capa basal, secundaria al aumento de factores de crecimiento.<sup>1,8</sup> En nuestro caso, se agregó un tercer componente a los patrones amarillo homogéneo y reticular pigmentado: puntos marrones, no descritos previamente.

## Conclusión

El caso aquí expuesto supone una forma clínica de mastocitosis poco frecuente en la edad adulta, cuyo diagnóstico y seguimiento resultan un desafío, debido a los escasos reportes y evidencia científica al respecto. La dermatoscopia es un método valioso para establecer el diagnóstico diferencial. Este caso informa un quinto patrón de superposición de mastocitoma a los descritos anteriormente, que consiste en la formación de puntos marrones.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Fuente de financiamiento

Los autores no recibieron fuentes de financiamiento.

## Referencias

1. Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Childhood Solitary Cutaneous Mastocytoma: Clinical Manifestations, Diagnosis, Evaluation, and Management. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(1):42-46. DOI: 10.2174/1573396315666181120163952
2. Pandhi D, Singal A, Aggarwal S. Adult onset, hypopigmented solitary mastocytoma: Report of two cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74:41-43.
3. Hartmann K, Escribano L, Grattan, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(1):35-45. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.034
4. Khan K, Kupferman ME, Gardner JM, et al. Solitary mastocytoma in an adult with an unusual clinical presentation. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(3):683-684. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.08.
5. Azaña JM, Torrelo A, Matito A. Update on Mastocytosis (Part 2): Categories, Prognosis, and Treatment. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(1):15-22. DOI:10.1016/j.ad.2015.09.009
6. Azaña JM, Torrelo A, Matito A. Update on Mastocytosis (Part 1): Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(1):5-14. DOI: 10.1016/j.ad.2015.09.007
7. Vañó-Galván S, Alvarez-Twose I, De las Heras E, et al. Dermoscopic features of skin lesions in patients with mastocytosis. *Arch Dermatol.* 2011;147(8):932-940. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.190.
8. Adya KA, Inamadar AC, Palit A. Dermoscopy of Cutaneous Mastocytoma. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(3):218-219. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ\_193\_17.
9. Wardle CLW, Oldhoff JM, Diepstra A, et al. Case report of a clinically indolent but morphologically high-grade cutaneous mast cell tumor in an adult: Atypical cutaneous mastocytoma or mast cell sarcoma? *J Cutan Pathol.* 2021;48(11):1404-1409. DOI: 10.1111/cup.14088
10. Cohen PR. Solitary mastocytoma presenting in an adult: report and literature review of adult-onset solitary cutaneous mastocytoma with recommendations for evaluation and treatment. *Dermatol Pract Concept.* 2016;6(3):31-38. DOI: 10.5826/dpc.0603a07

## Síndrome de tormenta de citocinas y síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki: reporte de un caso

### Kawasaki disease cytokine release syndrome and Kawasaki disease shock syndrome: A case report

Raúl Alberto Montero-Vázquez

Pediatra y Alergólogo e Inmunólogo  
Pediatria, Médico adscrito al servicio de  
Pediatria, Departamento de Pediatria,  
Hospital General de Acapulco El Quemado,  
Guerrero, México.

Recibido: 26-07-2022

Aceptado: 16-11-2022

Publicado: 01-02-2023

DOI: 10.29262/ram.v69i3.1152

#### Correspondencia

Raúl Alberto Montero Vázquez  
raulmvm@gmail.com

#### ORCID

Raúl Alberto Montero Vázquez  
0000-0002-6842-7209

#### Resumen

**Introducción:** La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis de pequeños y medianos vasos, con elevada prevalencia en todo el mundo. Además de los aneurismas coronarios, esta vasculitis puede generar diversas complicaciones sistémicas, como el síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki y el síndrome de tormenta de citocinas por enfermedad de Kawasaki.

**Reporte de caso:** Paciente masculino de 12 años de edad, que inició su padecimiento con pirosis, fiebre súbita de 40 °C e ictericia, por lo que se le prescribió tratamiento con antipiréticos y subsalicilato de bismuto, sin reacción satisfactoria. Se agregó vómito de contenido gastroalimentario en tres ocasiones y dermatosis maculopapular centrípeta. Después de 12 horas de estancia intrahospitalaria fue valorado por personal del servicio de Inmunología Pediátrica, quienes informaron datos de inestabilidad hemodinámica por taquicardia persistente, llenado capilar inmediato, pulso intenso, oliguria de 0.3 mL/kg/h de gasto urinario parcial con orina condensada; las cifras de tensión arterial sistólica se encontraban debajo del percentil 50%, y había polipnea y saturación limitrofe en 93%. En los estudios paraclínicos llamó la atención el rápido descenso del conteo plaquetario (de 297,000 a 59,000 en 24 horas), así como el índice neutrófilo-linfocito de 12. Se determinaron las concentraciones de antígeno NS1, IgM e IgG para dengue y PCR para virus SARS-CoV-2, que resultaron negativas. Se estableció el diagnóstico definitivo de enfermedad de Kawasaki con síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki. La evolución del paciente fue satisfactoria, con disminución de la fiebre luego de la administración de gammaglobulina en el décimo día de hospitalización, y se inició un nuevo protocolo con prednisona (50 mg/día), al integrarse el síndrome de tormenta de citocinas por enfermedad de Kawasaki simultáneo con las alteraciones preexistentes, es decir: enfermedad de Kawasaki y síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki por trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, fiebre, adenopatías; además, ferritina de 605 mg/dL y transaminasemia. El ecocardiograma de control no mostró modificaciones coronarias y se otorgó el alta hospitalaria después de 48 horas de iniciar el tratamiento con el corticosteroide, con plan de seguimiento en 14 días.

**Conclusión:** La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis autoinmunitaria que puede agravarse con síndromes simultáneos asociados y generar elevada mortalidad. Es importante conocer este tipo de alteraciones y sus diferencias para discernir de forma adecuada e implementar el tratamiento eficaz y oportuno.

**Palabras clave:** Enfermedad de Kawasaki; Síndrome de tormenta de citocinas; Choque séptico; Dengue; IgM, IgG; SARS-CoV-2





**Abstract**

**Background:** Kawasaki disease is a vasculitis of small and medium vessels, with a high prevalence throughout the world. In addition to coronary aneurysms, this vasculitis can lead to a number of systemic complications, including Kawasaki disease shock syndrome and Kawasaki disease cytokine storm syndrome.

**Case report:** Case report: A 12-year-old male patient, who began his condition with heartburn, sudden fever of 40 °C and jaundice, for which he was prescribed treatment with antipyretics and bismuth subsalicylate, without satisfactory reaction. Gastroalimentary content was added three times, and centripetal maculopapular dermatosis. After 12 hospital stays, he was evaluated by personnel from the Pediatric Immunology service, who reported data on hemodynamic instability due to persistent tachycardia for hours, immediate capillary refill, intense pulse, oliguria of 0.3 mL/kg/h of partial urinary output with condensed urine; the systolic blood pressure figures were below the 50% percentile, and there was polypnea and limit saturation in 93%. In the paraclinical studies, the rapid decrease in platelet count (from 297,000 to 59,000 in 24 hours), as well as a neutrophil-lymphocyte index of 12, drew attention. The concentrations of NS1 size, IgM and IgG for dengue and PCR for SARS virus were determined. -CoV-2, which were negative. The definitive diagnosis of Kawasaki disease was established with Kawasaki disease shock syndrome. The evolution of the patient was satisfactory, with a decrease in fever after the administration of gamma globulin on the tenth day of hospitalization, and a new protocol with prednisone (50 mg/day) was started, when the cytokine storm syndrome due to illness was integrated. Kawasaki syndrome simultaneous with pre-existing disorders, that is, Kawasaki disease and Kawasaki disease shock syndrome due to thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, fever, lymphadenopathy; in addition, ferritin of 605 mg/dL and transaminasemia. The control echocardiogram did not show coronary abnormalities and hospital discharge was granted 48 hours after starting treatment with the corticosteroid, with a 14-day follow-up plan.

**Conclusion:** Kawasaki disease is an autoimmune vasculitis that can worsen with simultaneous syndromes associated with high mortality. It is important to know this type of alterations and their differences to properly discern and implement effective and timely treatment.

**Key words:** Kawasaki disease; Cytokine storm syndrome; Septic shock; Dengue; IgM, IgG; SARS-CoV-2

**Introducción**

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis de pequeños y medianos vasos, con elevada prevalencia en todo el mundo y su principal complicación es la causa más común de cardiopatía adquirida en los países industrializados. No obstante, independiente de los aneurismas coronarios, esta vasculitis puede provocar diversas complicaciones sistémicas; entre las más graves se encuentran el síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki (SCEK) y el síndrome de tormenta de citocinas por enfermedad de Kawasaki (STCEK), cuyas incidencias se estiman en 1-7%<sup>1</sup> y 1.1%, respectivamente.<sup>2</sup>

Aunque se trata de una vasculitis común, los reportes científicos que amparan la dualidad de estas complicaciones e informan de manera individual son excepcionales.<sup>3</sup> Esto posiblemente aunado al solapamiento entre la tormenta de citocinas y el síndrome de choque con la propia enfermedad de Kawasaki,

además del establecimiento diagnóstico errónea de considerarlos: síndromes de choque tóxico o choques sépticos.<sup>1</sup>

A continuación se reporta el caso de un paciente que padeció ambos eventos inflamatorios, derivadas de la enfermedad de Kawasaki, con curación libre de comorbilidades. Hasta la fecha es el primer reporte en Latinoamérica y uno de los pocos informados a nivel mundial.

**Reporte de caso**

Paciente pediátrico de género masculino, de 12 años de edad, con antecedentes heredofamiliares de: hermana menor con enfermedad de Kawasaki, diagnosticada en 2021, sin aparentes complicaciones posteriores ni consanguinidad; originario y residente de Acapulco de Juárez, Guerrero, quien habita en una casa prestada, de materiales perdurables, con piso de tierra, zoonosis positiva para cerdos, aves de corral y



vacas. Antecedentes personales nulos para alergias, enfermedades crónicas, cirugías, internamientos ni medicamentos crónicos. Inició su padecimiento el 28 de mayo de 2022 con pirosis, fiebre súbita cuantificada en 40 °C e ictericia, por lo que acudió con un médico local, quien le prescribió tratamiento con anti-piréticos y subsalicilato de bismuto, sin reacción satisfactoria. Se agregó vómito de contenido gastroalimentario en tres ocasiones y dermatosis maculopapular centrípeta (2 de junio). Al cuarto día de evolución se agregó vértigo, astenia, adinamia, mialgias, artralgias y coluria, y persistencia de la fiebre. Fue valorado en cuatro ocasiones por médicos externos, quienes indicaron antibioticoterapia por vía intramuscular y otros analgésicos, sin mejoría del cuadro clínico, por lo que se realizó citometría hemática completa, pruebas de función hepática y canalización en el Hospital General de Acapulco El Quemado, Guerrero, México.

En la valoración inicial se encontró: frecuencia cardíaca de 123 lpm, taquipnea de 32 rpm y fiebre de 38.2 °C, por lo que se decidió ingresarlo a Urgencias de Pediatría. La exploración física reveló: mucosa oral seca, dermatosis maculopapular en el tórax anterior y la cara; borde hepático de 2 cm, debajo del reborde costal, y signo de torniquete positivo. Se inició tratamiento hídrico para dengue, con datos de alarma a 10 mL/kg/h y se solicitaron nuevos estudios de laboratorio.

Después de 12 horas de estancia intrahospitalaria fue valorado por personal del servicio de Inmunología Pediátrica, quienes informaron datos de inestabilidad hemodinámica por taquicardia persistente, llenado capilar inmediato, pulso intenso, oliguria de 0.3 mL/kg/h de gasto urinario parcial con orina condensada; las cifras de tensión arterial sistólica se encontraban debajo del percentil 50%, y había polipnea y saturación limítrofe en 93%; lengua en fresa, hiperemia de los labios, hipoventilación bibasal pulmonar, esplenomegalia de 2 cm, hepatomegalia de 2-2-2 cm, edema e hiperemia en las palmas, con exantema maculopapular que abarcaba el tórax anterior, cuello y miembros torácicos proximales. En los estudios paraclínicos llamó la atención la amplia variabilidad entre éstos, debido a un rápido descenso del conteo plaquetario (de 297,000 a 59,000 en 24 horas), así como índice neutrófilo-linfocito de 12.

Además de las alteraciones hematológicas se encontró un patrón colestásico por bilirrubina total de

2.2 mg/dL, a expensas de bilirrubina directa de 1.6 mg/dL, elevación de las enzimas hepáticas AST a 124 y ALT 109 mg/dL, descenso de la albúmina a 3.2 mg/dL, DHL de 1118 mg/dL y el doble de FA en 368 mg/dL. El tiempo de protrombina estaba considerablemente aumentado, en 19.6 segundos.

Debido a los hallazgos se sospechó el diagnóstico de síndrome de dengue extendido con choque por dengue y síndrome de tormenta de citocinas *versus* enfermedad de Kawasaki atípica incompleta con síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki. Se sugirió trasladar al paciente a la unidad de Terapia intensiva de pediatría. Se inició tratamiento intensivo con aminos vasoactivas, administración de gammaglobulina humana 2 g/kg/do y dexametasona 15 mg/día. Se solicitó la determinación de antígeno NS1, IgM e IgG para dengue y PCR para virus SARS-CoV-2, que resultaron negativos, por lo que se estableció el diagnóstico definitivo de enfermedad de Kawasaki con síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki.

La evolución del paciente fue satisfactoria, con disminución de la fiebre luego de la administración de gammaglobulina en el décimo día de hospitalización, y se inició un nuevo protocolo con prednisona (50 mg/día), al integrarse el síndrome de tormenta de citocinas por enfermedad de Kawasaki simultáneo con las alteraciones preexistentes, es decir: enfermedad de Kawasaki y síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki por trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, fiebre, adenopatías; además, ferritina de 605 mg/dL y transaminasemia. El ecocardiograma de control no mostró modificaciones coronarias y se otorgó el alta hospitalaria después de 48 horas de iniciar el tratamiento con el corticosteroide, con plan de seguimiento en 14 días.

## Discusión

Debido a los antecedentes heredofamiliares del caso expuesto (hermana con enfermedad de Kawasaki) y los síntomas agregados (cuadro febril multisistémico, grave, debido a una vasculitis autoinmunitaria sobreexpresada con choque distributivo y tormenta de citocinas de manera sincrónica) se decidió implementar tratamiento con fármacos vasoactivos, infusión de inmunoglobulina humana y corticosteroides a dosis plena. El desenlace fue positivo para la vida y función del paciente, sin afección coronaria residual.

La pandemia por SARS-CoV-2 conllevó, y aún con-

lleva, un gran esfuerzo por conocer los mecanismos implicados con la alta tasa de mortalidad. Entre las causas, sobre todo en los niños, se encuentra el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, una alteración mediada por elevada concentración de interferones (principalmente el INF- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ) e interleucinas (IL-1, IL-6, IL-12, IL-18). Recientemente se determinó que la sinergia de estas primeras moléculas funciona de pivote para generar PANoptosis sistémica, mismo mecanismo que provoca la tormenta de citocinas, choque distributivo, linfocitosis hemofagocítica, choque séptico e infección grave por SARS-CoV-2.<sup>3</sup> Esta vía común puede explicar la coexistencia simultánea del síndrome de tormenta de citocinas por enfermedad de Kawasaki, en conjunto con el síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki, y la sobreposición con enfermedad de Kawasaki, para la que existen opciones de tratamiento dirigidas contra el TNF- $\alpha$ . **Cuadro 1**

Yao y sus colaboradores reportaron un paciente masculino de 5 meses, diagnosticado con enfermedad de Kawasaki, resistente al tratamiento con dos dosis de gammaglobulina humana a 2 g/kg/día, motivo por el que fue trasladado a un hospital de alta especialidad, donde evolucionó a hepatoesplenomegalia, hipe-

trigliceridemia, anemia, trombocitopenia, hiperferritinemia, hipofibrinoginemia, concentraciones altas del receptor alfa de interleucina 2 y actividad disminuida de los linfocitos NK. Al décimo primer día de hospitalización manifestó síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki, por lo que requirió tratamiento con metilprednisolona por vía intravenosa, con reacción satisfactoria y curación del cuadro clínico.<sup>4</sup>

Puesto que la enfermedad de Kawasaki es una de las vasculitis autoinmunitarias más comunes en nuestro medio y la más prevalente en múltiples regiones del mundo, es importante considerarla una alteración moderada a grave, que puede generar comorbilidades y con potencial de agravarse en situaciones de riesgo vital. Ante esto, los pacientes con enfermedad de Kawasaki deben mantenerse en vigilancia, con atención en las constantes de tensión arterial para la edad y datos de hipoperfusión arterial sistémica en caso de síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki. La coexistencia de esplenomegalia, trombocitopenia y concentraciones altas de ferritina y AST en un paciente con fiebre persistente sugieren un evento de síndrome de tormenta de citocinas por enfermedad de Kawasaki.<sup>5</sup>

El desenlace de nuestro paciente fue exitoso, debido a la identificación del cuadro nosológico oportuno, así como el agravamiento de los signos y síntomas concomitantes, a pesar de su traslape sintomático, por lo que el tratamiento fue eficaz y su traslado al área médica adecuada. A pesar de esto, no debe considerarse un pronóstico favorable dogmáticamente, pues era un paciente previamente sano y en el medio en el que recibió tratamiento inicial se carece de métodos diagnósticos de laboratorio y gabinete.

## Conclusión

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis autoinmunitaria que puede agravarse con síndromes simultáneos asociados y generar elevada mortalidad. Es importante conocer este tipo de alteraciones y sus diferencias para discernir de forma adecuada e implementar el tratamiento eficaz y oportuno.

## Consideraciones Éticas

Los cuidadores primarios del paciente dieron su consentimiento para la realización y publicación de este reporte.

**Cuadro 1.** Hallazgos clínicos y de laboratorio.

Hallazgos	STCEK	SCEK
Fiebre $\geq 40$ °C	Común	Común
Fiebre por $\geq 10$ días	Común	No es común
Exantema	Común	Común
Adenopatías	Común	Común
Cambios conjuntivales	Común	Común
Cambios en extremidades	Común	Común
Esplenomegalia	Común	No es común
Vómito	No es común	Común
Hipotensión	No	Común
Hemoglobina $< 10$ g/dL	Común	Común
Plaquetas $< 100 \times 10^9/L$	Común	Común
Índice neutrófilo-linfocito $> 5$	Común	Común
Ferritina $> 500$ ng/mL	Común	No es común
VSG $> 10$ mm/h	Común	Común
AST $> 48$ U/L	Común	Común
LDH $> 190$ U/L	Común	Común
Albumina $< 3.5$ g/dL	Común	Común
Fibrinógeno $< 150$ mg/dL	Común	Común
Ferritina $> 500$ ng/mL	Común	Común

STCEK: síndrome de tormenta de citocinas por enfermedad de Kawasaki; SCEK: síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki; VSG: velocidad de sedimentación globular; AST: aspartato aminotransaminasa; LDH: lactato deshidrogenasa.

## Conflictos de Interés

Sin conflictos de interés.

## Referencias

1. Ma L, Zhang YY, Yu HG. Clinical Manifestations of Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57(4):428-435. doi: 10.1177/0009922817729483
2. Jin P, Luo Y, Liu X, Xu J, Liu C. Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: Case Reports and Literature Review. *Front Pediatr*. 2019;7:423. doi: 10.3389/fped.2019.00423
3. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*. 2021;184(1):149-168.e17 doi: 10.1016/j.cell.2020.11.025
4. Lin Y, Shi L, Deng YJ, Liu Y, Zhang HW. Kawasaki disease shock syndrome complicated with macrophage activation syndrome in a 5-month old boy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(4):e14203. doi:10.1097/MD.00000000000014203
5. García-Pavón S, Yamazaki-Nakashimada MA, Báez M, Borjas-Aguilar KL, et al. Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*. 2017;39(6):445-451. doi: 10.1097/mpH.0000000000000872
6. Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, et al. Kawasaki disease shock syndrome: Unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2018;60(9):781-790. doi: 10.1111/ped.13614

## Eritema exudativo multiforme provocado por hidroxiclороquina, diagnosticado mediante pruebas epicutáneas: reporte de un caso

### Multiform exudative erythema caused by hydroxychloroquine, diagnosed by epicutaneous tests: A case report

Araceli Castro-Jiménez,<sup>1</sup> Alejandro Raúl Gratacós-Gómez,<sup>2</sup> Fernando Florido López<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario "San Cecilio", Granada, España.  
<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Castilla La Mancha, Ciudad Real, España.

Recibido: 26-09-2022

Aceptado: 08-12-2022

Publicado: 01-02-2023

DOI: 10.29262/ram.v69i3.1171

#### Correspondencia

Araceli Castro Jiménez  
aracelicast82@hotmail.com

#### ORCID

Araceli Castro Jiménez

0000-0002-0398-950X

Alejandro Raúl Gratacós Gómez

0000-0002-9456-5760

Fernando Florido López

0000-0002-6383-8826.

#### Resumen

**Introducción:** El eritema exudativo multiforme es una reacción de hipersensibilidad retardada poco frecuente asociada con medicamentos. Las manifestaciones provocadas por hidroxiclороquina son excepcionales; sin embargo, debido al incremento de su prescripción, por la reciente pandemia de SARS-CoV-2, las reacciones adversas se han exacerbado.

**Reporte de caso:** Paciente femenina de 60 años, que acudió al servicio de Urgencias por un cuadro de exantema eritematoso de una semana de evolución, con afectación hacia el tronco, la cara y las palmas de las manos. Los estudios de laboratorio informaron: leucocitosis con neutrofilia y linfopenia, sin eosinofilia ni alteración de las enzimas hepáticas. Las lesiones continuaron descendiendo hacia las extremidades, con posterior descamación. Se le indicó prednisona 15 mg/24 h durante tres días, con disminución a 10 mg/24 h, hasta su nueva valoración, además de antihistamínicos. Dos días posteriores aparecieron nuevas lesiones maculares en la zona preesternal y en la mucosa oral. Los estudios de laboratorio de control no mostraron alteraciones. La biopsia cutánea informó: dermatitis de interfase vacuolar con espongirosis y paraqueratosis, compatible con eritema multiforme. Se llevaron a cabo pruebas epicutáneas con meloxicam e hidroxiclороquina al 30% en agua y vaselina, ocluidos dos días e interpretados a las 48 y 96 horas, con resultado positivo para esta última. Se estableció el diagnóstico de eritema exudativo multiforme por hidroxiclороquina.

**Conclusión:** Este estudio confirma la eficacia de las pruebas epicutáneas en pacientes con reacciones de hipersensibilidad retardada a hidroxiclороquina.

**Palabras clave:** Eritema exudativo multiforme; Reacción de hipersensibilidad retardada; Prueba epicutánea; Hidroxiclороquina

#### Abstract

**Introduction:** Multiform exudative erythema is a rare delayed hypersensitivity reaction associated with medications. The manifestations caused by hydroxychloroquine are exceptional; however, due to the increase in its prescription due to the recent SARS-CoV-2 pandemic, adverse reactions have been exacerbated.

**Case report:** A 60-year-old female patient, who attended the Emergency Department for a picture of erythematous rash of one week of evolution, with involvement of the trunk, face and palms of the hands. Laboratory studies reported: leukocytosis with neutrophilia and lymphopenia, without eosinophilia or abnormal liver enzymes. The lesions continued to descend towards her extremities, with subsequent desquamation. She was prescribed prednisone 15 mg/24 h for three days, tapering to 10 mg/24 h, until her new assessment, in addition to antihistamines. Two days later, new macular lesions appeared in the presternal area and on the oral mucosa. Control laboratory studies did not show alterations. Skin biopsy reported: vacuolar interface dermatitis with spongiosis and parakeratosis, compatible with erythema multiforme. Epicutaneous tests were carried out with meloxicam and 30% hydroxychloroquine in water and vaseline, occluded for two days and interpreted at 48 and 96 hours, with a positive result for the latter. The diagnosis of multiform exudative erythema due to hydroxychloroquine was established.

**Conclusion:** This study confirms the efficacy of patch tests in patients with delayed hypersensitivity reactions to hydroxychloroquine.

**Key words:** Multiform exudative erythema; Delayed hypersensitivity reaction; Patch test; Hydroxychloroquine



## Antecedentes

El eritema exudativo multiforme es una reacción de hipersensibilidad retardada que puede llegar a ser grave, generalmente asociada con infecciones, y excepcionalmente con fármacos.<sup>1</sup> Las manifestaciones cutáneas originadas por hidroxyclorequina son raras; sin embargo, debido al abuso en su prescripción, por la reciente pandemia de SARS-COVID-19, las reacciones de hipersensibilidad retardada se han incrementado en los últimos dos años.<sup>1</sup> Hasta la fecha se han documentado tres casos de eritema exudativo multiforme por hidroxyclorequina,<sup>2,3,4</sup> sin llevar a cabo el estudio alergológico respectivo.

## Reporte de caso

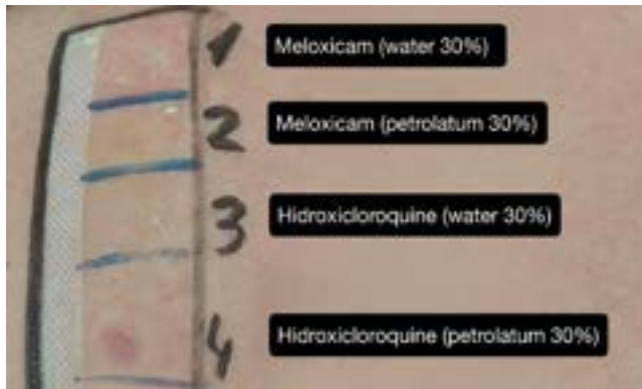
Paciente femenina de 60 años, que acudió al servicio de Urgencias por un cuadro de exantema eritematoso, levemente pruriginoso, de una semana de evolución, que afectaba el tronco, la cara y las palmas de las manos (**Figura 1**); sin fiebre ni dolor faríngeo asociado. El examen físico reportó: máculas eritemato-violáceas confluentes, algunas en “diana”, con signo de Nikolsky negativo. No se evidenciaron: angioedema, adenopatías, ni afectación de las mucosas. La paciente refirió haber consumido meloxicam en los últimos tres días, e hidroxyclorequina (200 mg) tres semanas por ante-



**Figura 1.** Exantema maculopapular en el rostro y el tronco.

cedentes de artritis reumatoide. No tenía antecedente de herpes de ningún tipo.

Los estudios de laboratorio informaron: leucocitosis con neutrofilia y linfopenia, sin eosinofilia ni alteración de enzimas hepáticas. Los marcadores inflamatorios resultaron elevados (PCR y VSG), con procalcitonina negativa. Después de la valoración por personal del servicio de Dermatología y tras realizar biopsia de piel fue dada de alta con prescripción de corticoides sistémicos (prednisona 30 mg/24 horas) y antihistamínicos por vía oral (Bilastina 20 mg cada 8 horas), y se programó para estudios de control dermatológico en Consulta externa. Desde su alta de Urgencias las lesiones continuaron descendiendo hacia las extremidades, con posterior descamación. En la primera revisión ambulatoria, después de una semana del alta médica, se observó adecuada evolución. Se le indicó disminuir la dosis de corticoides (prednisona 15 mg/24 h, tres días más, y 10 mg/24 h, hasta su nueva valoración) y consumir el mismo protocolo de antihistamínicos. Sin embargo, dos días posteriores al tratamiento aparecieron nuevas lesiones maculares en la zona preesternal y la mucosa oral. Debido a la exacerbación e intensificación de los síntomas, se administraron corticoides orales durante tres semanas (prednisona 30 mg/12 horas 7 días, con disminución a 10 mg al día, cada 7 días). En la siguiente valoración ambulatoria (un mes después), la paciente había finalizado el tratamiento y las lesiones y la descamación desaparecieron. El análisis de sangre, la determinación de marcadores de inflamación, serología viral y autoinmunidad no mostraron alteraciones. La biopsia cutánea informó: dermatitis de interfase vacuolar con espongiosis y paraqueratosis, compatible con eritema multiforme. Con base en los resultados se programó para estudio alergológico a las 12 semanas. Se llevaron a cabo pruebas epicutáneas estandarizadas, según los criterios de la EAACI (Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica), con meloxicam e hidroxyclorequina al 30% en agua y vaselina (ocluidos dos días e interpretados a las 48 y 96 horas), en la paciente y un familiar (como sujeto control), con resultado positivo para esta última (**Figura 2**). La prueba de provocación por vía oral con meloxicam fue negativa (bien tolerada), por lo que se descartó la implicación del fármaco en el evento adverso de la paciente. Se confirmó y estableció el diagnóstico de eritema exudativo multiforme por hidroxyclorequina.



**Figura 2.** Pruebas epicutáneas (hidroxicloroquine 30% vaselina), con resultado positivo (+++) a las 48 horas: Positiva (+++).

## Discusión

La hidroxicloroquina es un fármaco indicado para diferentes trastornos articulares, como la artritis reumatoide. Desde el 2020 se propuso como posible tratamiento para la COVID-19, pese a no mostrar beneficio de los ensayos aleatorios recientes. Previo a este protocolo, la principal indicación de la hidroxicloroquina se extendía a pacientes con trastornos inmunomediados, cuyos eventos adversos se han descrito principalmente en mujeres mayores de 50 años. El efecto adverso cutáneo más frecuente se asocia con erupción maculopapular y eritematosa. Las manifestaciones cutáneas más raras descritas incluyen: hiperpigmentación, dermatitis psoriasiforme, fotodermatitis, estomatitis, melanoniquia y pérdida de cabello. Por su parte, las más severas son pustulosis exantemática generalizada aguda, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica, cardiotoxicidad y retinopatía, además de los eventos adversos extracutáneos.<sup>5</sup>

Las reacciones cutáneas generalizadas por hidroxicloroquina son variadas y pueden poner en riesgo la vida de los pacientes, como un caso especialmente raro, que manifestó pustulosis exantemática aguda generalizada superpuesta al síndrome de Stevens-Johnson.<sup>5</sup> El aumento en la prescripción de hidroxicloroquina en pacientes con COVID-19<sup>3</sup> ha conllevado un incremento de reacciones de hipersensibilidad retardada con diferentes morfologías,<sup>2,3</sup> incluido el eritema exudativo multiforme.

Hasta la fecha se han descrito tres casos de eritema exudativo multiforme por hidroxicloroquina, diagnosticados solo por las manifestaciones y el cuadro clínico.<sup>2-4</sup> En la paciente del caso aquí expuesto, la biopsia fue compatible con eritema exudativo multiforme y el estudio de alergia (llevado a cabo mediante pruebas epicutáneas positivas para hidroxicloroquina) confirmó el diagnóstico. Estas pruebas se indican para evaluar las reacciones de hipersensibilidad retardada a los fármacos. Nuestro grupo estudió previamente un cuadro de síndrome de DRESS con pruebas epicutáneas positivas para hidroxicloroquina.<sup>6</sup>

Puesto que la hidroxicloroquina resultó positiva en la prueba *in vivo* (prueba epicutánea), descartamos la prueba *in vitro* (prueba de transformación de linfocitos T).<sup>7,8</sup> Esto último supone una limitación en el estudio de los pacientes. Aun así, es posible que la prueba epicutánea en vaselina sea suficiente para establecer el diagnóstico etiológico de la reacción cutánea tardía de los pacientes. Además, existe el valor añadido de la confirmación, mediante estudio histológico (obtención de la biopsia), del diagnóstico clínico de eritema exudativo multiforme.

## Conclusión

Debido al aumento en la prescripción de hidroxicloroquina para el tratamiento reciente del SARS-CoV-2, es importante que los alergólogos, reumatólogos, internistas y médicos de medicina familiar conozcan el perfil de seguridad del fármaco, pues de ahí parte la relevancia de este caso clínico. Este estudio confirma, una vez más, la eficacia de las pruebas epicutáneas en pacientes con reacciones de hipersensibilidad retardada a hidroxicloroquina.

## Agradecimientos

Al Hospital Clínico San Cecilio.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés y permiten la publicación de este artículo.

## Fuente de financiamiento

Los autores no recibieron subvenciones específicas de agencias del sector público, comercial o entidades sin fines de lucro para este estudio.



## Referencias

1. Bennardo L, Nisticò SP, Dastoli S, Provenzano E, et al. Erythema Multiforme and COVID-19: What Do We Know? *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8):828. <https://doi.org/10.3390/medicina57080828>
2. Koumaki D, Koumaki V, Bertias G, Boumpoucheropoulos S, et al. Hydroxychloroquine-induced erythema multiforme. *Clin Case Rep*. 2020;8(3):578-579. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2648>
3. Monte Serrano J, Cruaños Monferrer J, García-García M, García-Gil MF. Hydroxychloroquine-induced erythema multiforme in a patient with COVID-19. Eritema multiforme inducido por hidroxycloquina en paciente con COVID-19. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(5):231. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.004>
4. Abou Assalie N, Durcan R, Durcan L, Petri MA. Hydroxychloroquine-Induced Erythema Multiforme. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(2):127-128. doi: 10.1097/RHU.0000000000000417
5. Gisondi P, Piaserico S, Bordin C, Bellinato F, Tozzi F, Alaibac M, Girolomoni G, Naldi L. The safety profile of hydroxychloroquine: major cutaneous and extracutaneous adverse events. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(5):1099-1107.
6. Castro Jiménez A, Navarrete Navarrete N, Gratacós Gómez AR, Florido López F, García Rodríguez R, Gómez Torrijos E. First case of DRESS syndrome caused by hydroxychloroquine with a positive patch test. *Contact Dermatitis*. 2021;84(1):50-51. <https://doi.org/10.1111/cod.13657>
7. Garcia-Nunez I, Algaba-Marmol MA, Castro-Cost C. Erythema Multiforme After Intake of Risedronate: A Cross-Reactivity Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(5):457-8. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0668>
8. Nin-Valencia A, Domínguez-Ortega J, Cabañas R, Sánchez H, et al. The Lymphocyte Transformation Test in delayed hypersensitivity reactions induced by ibuprofen and/or metamizole. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022 Apr 12:0. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0814>