

## Virus EB y enfermedades linfoproliferativas



Normalmente sin patologías linfoproliferativas

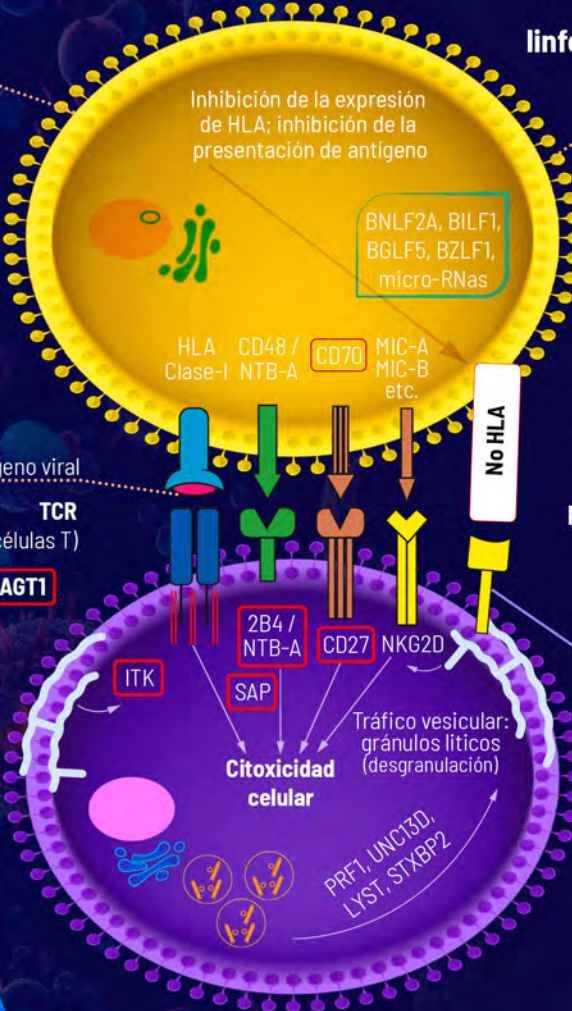
Célula EBV-positiva: estado lítico / latencia (I, II, III)

Frecuentemente patologías linfoproliferativas severas

Eliminación de células EBV-positivas  
**Inmunocompetentes**

Antígeno viral  
**TCR**  
(en células T)

**MAGT1**



Incapacidad para eliminar células EBV-positivas  
**Inmunocompetentes**

Receptor inhibitorio en células NK

Célula T CD8+ / NK

## **Enfoque y Alcance**

Revista Alergia México (RAM) Órgano oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia desde 1968, tiene como objetivos difundir el conocimiento producto de la investigación original en alergia e inmunología clínica, que se realiza principalmente, aunque no en forma exclusiva, en los países de habla hispana, las tendencias, metodologías y técnicas que se utilizan en estos campos del conocimiento y promover la enseñanza, la educación médica continua, el control de la calidad y excelencia de la especialidad.

Revista Alergia México es una revista de acceso abierto, de publicación trimestral, que cuenta con un Comité Editorial independiente que presenta los trabajos recibidos para su revisión por expertos, quienes bajo una metodología de revisión por pares doble ciego que examinan y determinan su publicación. La revista acepta artículos originales, artículos de revisión, informes de casos, guías clínicas, comunicación breves y comentarios editoriales.

Revista Alergia México utiliza el sistema de preservación de archivos CLOCKSS.

Todas las contribuciones son evaluadas inicialmente por el comité editorial para determinar su idoneidad para la revista, los artículos que se consideran adecuados se envían normalmente a un mínimo de dos revisores expertos independientes para evaluar la calidad científica del artículo. El comité editorial es responsable de la decisión final sobre la aceptación o rechazo de los artículos y su decisión es definitiva.



## Comité editorial

### Editor

**Guillermo Guidos Fogelbach**  
Profesor del Instituto Politécnico Nacional, México  
Orcid ID 0000-0003-1675-3894

### Coeditor

**Dr. César Augusto Sandino Reyes López**  
Profesor del Instituto Politécnico Nacional, México  
Orcid ID 0000-0002-9860-8983

## Editores de sección

### Alergia en piel

**Dr. Jorge Mario Sánchez Caraballo**  
Profesor de la Universidad de Antioquia, Colombia  
Orcid ID 0000-0001-6341-783X

### Asma

**Dr. Guillermo Velázquez Sámano**  
Profesor de la Secretaría de Salud, Hospital General de México, México  
Orcid ID 0000-0002-8247-4300

### Inmunodeficiencias

**Dra. María Eugenia Vargas Camaño**  
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México  
Orcid ID 0000-0002-6620-6322

**Dra. María Margarita Olivares Gómez**  
Profesora del servicio de Alergología Clínica, Universidad de Antioquia, Colombia  
Orcid ID 0000-0002-7982-8366

### Inmunología básica

**Dra. Laura Berrón Ruiz**  
Profesora del Instituto Nacional de Pediatría, México  
Orcid ID 0000-0002-3290-8705

### Medio ambiente y alergia

**Dra. Marilyn Urrutia Pereira**  
Profesora de la Universidad Federal do Pampa, Brasil  
Orcid ID 0000-0001-6575-7897

### Misceláneos

**Dr. Gandhi Pavón Romero**  
Profesor del Instituto Nacional de enfermedades respiratorias. Ciudad de México.  
Orcid ID 0000-0002-5152-3552

### Dr. Luis Felipe Ensina

Investigador asociado y Preceptor afiliado de la División de Alergia, Inmunología y Reumatología del Departamento de Pediatría, Universidad Federal de São Paulo.  
Orcid ID 0000-0001-8652-3619

### Rinitis

**Dra. María Isabel Castrejón Vázquez**  
Profesora del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México  
Orcid ID 0000-0002-7556-5810

## Comité editorial Internacional

**Dr. Germán Darío Ramón**  
Argentina  
Orcid ID 0000-0001-9990-8147

### Dr. Dirceu Solé

Profesor de la Universidad Federal de São Paulo, Brasil  
Orcid ID 0000-0002-3579-0861

### Dr. Ivan Cherrez Ojeda

Profesor de la Universidad de Especialidades Espiritu Santo (UEES)  
Orcid ID 0000-0002-1610-239X

### Dr. Juan Fernández de Córdoba Aguirre

Alergólogo e Inmunólogo, Cuenca, Ecuador  
Orcid ID 0000-0002-4788-5868

### Dra. Patricia Latour Staffeld

Alergóloga e Inmunóloga, República Dominicana  
Orcid ID 0000-0001-5110-3788

### Dr. Herberto José Chong Neto

Profesor de la Universidad Federal do Paraná, Brasil  
Orcid ID 0000-0002-7960-3925

### Dr. Joselit Torres Bermúdez

Jefe del Servicio de Inmunología y Alergia, Hospital Vargas, Caracas, Venezuela  
Orcid ID 0000-0002-3100-5141

**Revista Alergia México** 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 los autores y a Revista Alergia México. **Publicación editada por el Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A.C.** Coordinación editorial: Víctor Eduardo Aguirre Alanis.

## Mesa directiva del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia

**Presidente**  
Dra. María Rivera

**Vicepresidente**  
Dra. Angélica Iturburu

**Secretario**  
Dr. Fernando Iduñate

**Secretario Suplente**  
Dr. Diego Betancourt

**Tesorero**  
Dra. María Dolores Mogica

**Tesorero Suplente**  
Dr. Roberto Torres

**DESCARGA PARA ANDROID**  
Ingresa al siguiente link o escanea el código QR para su descarga  
<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.cmica.appsoc>

**DESCARGA PARA IPHONE**  
Ingresa al siguiente link o escanea el código QR para su descarga.  
<https://apps.apple.com/mx/app/cmica-oficial/id1501458012>

**Sistema de administración de socios C.M.I.C.A**  
Actualiza tus datos e ingresa al sistema de administración de socios en donde podrás consultar el pago de anualidad, generar tu facturas, pagar tu anualidad, descargar tus constancias de cursos organizados por CMICA, entre otros.

### Sistema de Administración de Socios

[Olvidó su contraseña?](#)

**Accesar**





## Contenido / Content

### Artículos originales / Original articles

- 1 **Caminata de 6 minutos y espirometría en pacientes recuperados de enfermedad grave y crítica por COVID-19**  
*Six-minutes' walk and spirometry in patients recovered from severe and critical illness by COVID-19.*  
María Tula Cuevas-Acuña, Eleazar Mancilla-Hernández, María de la Luz León-Vázquez
- 8 **Análisis de sentimientos acerca de la inmunoterapia con alérgenos en Twitter mediante un modelo de procesamiento natural de lenguaje**  
*Sentiment analysis on allergen immunotherapy on Twitter using a natural language processing model*  
Alejandro Tarango-García, Saul Oswaldo Lugo-Reyes, Aristoteles Alvarez-Cardona
- 12 **Economic burden assessment for the management of asthma patients at Mexico's National Institute for Respiratory Diseases**  
*Evaluación de la carga económica para el tratamiento de pacientes con asma en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México*  
María del Carmen Cano-Salas, José Luis Miguel-Reyes, Karen Sánchez-Trejo, Erika del Carmen López-Estrada, Jorge Salas-Hernández, Monserrat Evelia Arroyo-Rojas, Mauricio Castañeda-Valdivia, Monserrat Escobar-Preciado, Silvia Guzmán-Vázquez, Sergio Ricardo García-García, Herman Soto-Molina
- 23 **Enfermedad post-COVID-19 en una cohorte de niños y adolescentes: prevalencia y factores de riesgo**  
*Post-COVID-19 condition in children and adolescents from a cohort: prevalence and risk factors*  
Sergio Iván Assia-Robles, María del Rocío Hernández-Morales, Eleazar Mancilla-Hernández, Diana Paola López-Méndez, Samara Nazarala-Sanchez, Sandra Aidée González-Hidalgo

### Artículos de revisión / Review articles

- 29 **Si algo puede fallar, fallará: el virus Epstein-Barr y su contención inmunitaria**  
*Anything that can go wrong will go wrong: Epstein-Barr and its immune containment*  
Arturo Gutiérrez-Guerrero, Sara Elva Espinosa-Padilla, Saúl Oswaldo Lugo-Reyes

### Casos clínicos / Clinical cases

- 40 **Rinorrea de líquido cefalorraquídeo secundaria a carcinoma etmoidal: reporte de caso**  
*Cerebrospinal fluid rhinorrhea secondary to ethmoidal carcinoma: case report*  
Bryan Eduardo García-López, Diana Mondragón-García, Abigail Morán-Domínguez, Itzel Yoselin Sánchez-Pérez, Guillermo Velázquez-Sámano, Andrea Aida Velasco-Medina
- 44 **La enfermedad crónica bajo la urticaria: más allá del prurito**  
*The disease under chronic urticaria: beyond itching*  
Lucía Moreno-Lozano, Teresa De Aramburu-Mera, Carmen Bermúdez-Hormigo
- 47 **Loxoscelismo con síndrome compartimental agudo: reporte de un caso con desenlace exitoso**  
*Loxoscelism with acute compartment syndrome: A case report with successful conclusion*  
Itzel Yoselin Sánchez-Pérez, Yareni Chávez-Ríos, Sergio Gerardo Moreno-Hernández, Andrea Velasco-Medina, Guillermo Velázquez-Sámano, Espiridión Ramos-Martínez



# Resúmenes de Trabajos Libres del XIV Congreso Colombiano de Alergia, Asma e Inmunología y el VI Encuentro de la Asociación Colombiana de Inmunología / Abstracts of the XIV Colombian Congress of Allergy, Asthma and Immunology and the VI Meeting of the Colombian Association of Immunology

- 52 **Estudio inicial de captación e identificación de pólenes y hongos ambientales en Samborondón, Ecuador**  
*Initial study of trap and identification of environmental pollens and fungi spores in Samborondon, Ecuador*  
Oscar Calderón, Denisse Cevallos, Germán Ramón, Laura Barrionuevo, Karla Robles, Iván Tinoco, Iván Chérrez
- 53 **Reactividad IgE de sueros en pacientes con enfermedades autoinmunes, frente a una proteína multi-epítopes construida a partir de epítopes T de alérgenos de *Ascaris lumbricoides***  
*IgE reactivity of sera from patients with autoimmune diseases against a multi-epitope protein constructed from T epitopes of Ascaris lumbricoides allergens*  
Luis Fang, Dalgys Martínez, Catherine Meza-Torres, Ana Moreno-Woo, Nicole Pereira-Sanandres, Alex Domínguez-Vargas, Gloria Garavito, Eduardo Egea
- 54 **Mimetismo molecular entre el *Plasmodium sp* y los antígenos del síndrome de Guillain-Barre**  
*Molecular mimicry between Plasmodium sp and Guillain-Barre syndrome antigens*  
Yuliana Marcela Emiliani-Navarro, D Vega, G Muzi, Marlon Munera-Gomez, Andrés Sánchez
- 55 **Serie de casos de pacientes con angioedema hereditario y uso de ácido tranexámico como tratamiento profiláctico, y en crisis agudas: experiencia en Perú**  
*Case series of hereditary angioedema patients and use of tranexamic acid treatments in prophylaxis and acute crisis, experience in Perú*  
Oscar Calderón, Danny Muñoz, Margarita Olivares
- 56 **Análisis en sílico del mimetismo molecular entre acuaporina 3 humana y *Aspergillus fumigatus*: implicaciones para el potencial de reactividad cruzada**  
*In silico analysis of molecular mimicry between human aquaporin 3, Aspergillus fumigatus aquaporin and aquaporins from allergic sources*  
Andrés Sánchez, Yaquelin Padilla, Adriana Lorduy, Jorge Sánchez, Marlon Múnera, Claudia Baena, Carlos Bernal, Juan Urrego
- 57 **Mimetismo molecular entre peroxidasa tiroidea humana, tiroglobulina, peroxidasa de eosinófilos, IL-24 y antígenos de microorganismos**  
*Molecular mimicry between human thyroid peroxidase, thyroglobulin, eosinophil peroxidase, IL-24 and microorganisms antigens*  
Andrés Sánchez, Valentina García, Yuliana Marcela Emiliani-Navarro, Jorge Sánchez, Juan Camilo Ramos-Gomez, Sonia Karina González-Rangel, Marlon Munera-Gomez
- 58 **Estudio aerobiológico en Lima, Perú. ¿Tipuana-Tipu, tal vez un nuevo alérgeno?**  
*Aerobiological study in Lima, Perú. ¿Tipuana-Tipu, perhaps a new allergen?*  
Oscar Calderón
- 59 **Inmunofenotipo por citometría espectral, revela un perfil de linfopenia asociado a desregulación con aumento de linfocitos de memoria efectora en paciente con mutación en el gen ITPR3**  
*Immunophenotyping by spectral cytometry reveals a profile of lymphopenia associated with deregulation with an increase in effector memory lymphocytes in a patient with a mutation in the ITPR3 gene*  
César Muñoz, María Mónica de Vivero, Nathalie Acevedo
- 60 **Nuevos epítopes B y T, consenso de tropomiosina involucradas en reactividad cruzada entre diez especies diferentes. Un estudio in silico**  
*Novel tropomyosin consensus B and T epitopes involved in cross-reactivity between 10 different species. An in silico study*  
Luis Fang, Dalgys Martínez, Catherine Meza-Torres, Ana Moreno-Woo, Nicole Pereira-Sanandrés, Alex Domínguez Vargas, Gloria Garavito, Eduardo Egea

- 61 **Mimetismo molecular entre enfermedades cardiovasculares y antígenos de microorganismos**  
*Molecular mimic between cardiovascular diseases and microorganism antigens*  
Andrés Sánchez-Caraballo, Valentina García-Solano, Sonia Karina González-Rangel, Valeria Grattz-Lamadrid, Marlon Munera-Gomez
- 62 **Registro de Miembros de la Asociación de Pacientes con Angioedema Hereditario de Perú**  
*Registry of Members of the Association of Patients with Hereditary Angioedema of Perú*  
Oscar Manuel Calderón-Llosa, Danny Muñoz-Campos, Margarita Olivares-Gómez
- 63 **Anafilaxia por leguminosas: reporte de un caso**  
*Anaphylaxis due to legumes: case report*  
Leidy Johana Alzate-Pérez, Natalia Aguirre-Morales, Libia Susana Diez-Zuluaga
- 64 **Medición de citoquinas mediante una técnica multiplex por citometría espectral: aplicación en el estudio de la inmunobiología de la ascariasis**  
*Cytokine measurement using a multiplex technique with spectral flow cytometry: application in the study of the immunobiology of ascariasis*  
Ana Lozano, Carolina Sánchez-Marrugo, Kevin Llinás-Caballero, Carlos Barrios, Nathalie Acevedo, Josefina Zakzuk, Luis Caraballo
- 66 **Genotipos HLA asociados a síntomas gastrointestinales en pacientes con espondiloartritis sin enfermedad inflamatoria intestinal**  
*HLA genotypes associated with gastrointestinal symptoms in patients with spondyloarthritis without inflammatory bowel disease*  
Maria Alejandra Meneses-Toro, Omar Javier Calixto, Viviana Parra-Izquierdo, Cristian Flórez-Sarmiento, Juliette de Ávila de-Quiroga, Alejandro Ramos-Casallas, Lorena Chila-Moreno, Juan Manuel Bello-Gualtero, Wilson Bautista-Molano, Consuelo Romero-Sanchez
- 67 **Análisis *in silico* del mimetismo molecular entre Der p 23 contra fuentes alérgicas**  
*In Silico analysis of molecular mimic between Der p 23 against allergenic sources*  
Andrés Sánchez-Caraballo, Valentina García-Solano, Sonia Karina González-Rangel, Valeria Grattz-Lamadrid, Marlon Múnera-Gomez
- 68 **Reactividad IgE de una proteína multi-epítoto recombinante diseñada a partir de alérgenos de interés en el trópico - hallazgos preliminares**  
*Ige reactivity of a recombinant multi-epitope protein designed from allergens of interest in the tropics - preliminary findings*  
Luis Fang, Dalgys Martínez, Catherine Meza-Torres, Nicole Pereira-Sanandrés, Ana Moreno-Woo, Gloria Garavito, Eduardo Egea
- 69 **Caracterización de poblaciones celulares en sangre periférica, con relación a la infección por *Ascaris lumbricoides* en zonas rurales de Bolívar**  
*Characterization of peripheral blood cellular populations in relation to Ascaris Lumbricoides infection in rural areas of Bolívar*  
Ana Lozano, Victoria Marrugo, Juan Carlos Alvarado, Karen Hernandez, Kevin Llinás-Caballero, Nathalie Acevedo, Josefina Zakzuk, Luis Caraballo
- 70 **Revisión de registros históricos de los ácaros del polvo doméstico en países del Pacífico y Caribe continental en Latinoamérica**  
*A historical review of the historical records of house dust mites in Pacific and Latin America Continental countries*  
Luis Acuña-Cantillo, Humberto Maldonado-Santana, Óscar Calderón-Llosa
- 71 **Caso clínico de anafilaxia por gotas oftálmicas**  
*Clinical case of anaphylaxis due to eye drops*  
Iván Tinoco-Moran, Oscar Calderón-Llosa, Margarita Olivares-Gómez, Victor Farinango-Salazar, Iván Chérrez-Ojeda



- 72 **Inflammageing en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI)**  
*Inflammageing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)*  
Ivon Rodríguez-Rodríguez, Brayan Leonardo Mesa-Gallo, Yubely Rico-Puentes, Mauricio González, Carlos Alberto Parra-López
- 73 **Determinación de poblaciones circulantes en sangre periférica de linfocitos T, reguladores CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>-</sup>, en niños asmáticos alérgicos**  
*Circulating populations of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>-</sup> regulatory t lymphocytes in peripheral blood of allergic asthmatic children*  
Carlos E. Barrios-Angulo, María Mónica de Vivero, Randy Reina-Rivero, María Camila Guzmán, Miguel Ángel Caballero, Nathalie Acevedo
- 74 **Caracterización de fenotipos de asma en niños del trópico**  
*Characterization of asthma phenotypes in children of the tropics*  
María Camila Guzmán, María de Vivero, Isabel Gil, Victoria Marrugo, Dilia Mercado, Josefina Zakzuk, Leonardo Puerta, Nathalie Acevedo, Luis Caraballo
- 75 **Frecuencia de sensibilización a camarón con inmunoterapia a ácaros con extractos polimerizados**  
*Frequency of sensitization to shrimp with house dust mite immunotherapy with polymerized extracts*  
Paola Giraldo, Susana Díez, María Lopera, Leidy Alzate, Gilma Villarreal, Ana Caraballo, Sandra Carmona, Laura Osorio, María Yepes, Jorge Sánchez
- 76 **Uso tópico de Cannabis para enfermedades inflamatorias, en pacientes de la IPS Salud Social de Barranquilla**  
*Topical Use of Cannabis in Inflammatory Diseases in patients of the IPS Salud Social in Barranquilla, Colombia*  
Juan Calderón, Carlos Parga-Lozano, Nohemí Santodomingo, Paola Gutiérrez, Fanny Lambraño
- 77 **Caracterización clínica y demográfica de pacientes colombianos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal**  
*Baseline characterization of a cohort of colombian patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps*  
Sergio Londoño, Juan Carlos Penagos, Diana Díaz, Pedro Cadena, Paula Rodríguez Ordoñez
- 78 **Análisis in silico de cit s 2: una profilina altamente conservada**  
*In silico analysis of Cit s 2: A highly conserved profilin*  
Velky Ahumada, Nayelys Peña, Nestor Herrera, Juan Urrego
- 79 **Análisis de los perfiles electroforéticos de los extractos proteicos de las especies *Manihot esculenta* (Crantz, 1975), *Persea americana* (Mill., 1768) y *Actinidia deliciosa* (A. Chevalier., 1984), y su asociación con el síndrome látex-fruta para la búsqueda de alérgenos potenciales**  
*Analysis of the electrophoretic profiles of the protein extracts of the species *Manihot esculenta* (Crantz, 1975), *Persea Americana* (Mill., 1768) and *Actinidia delicious* (A. Chevalier., 1984), and their association with the latex-fruit syndrome for searching for potential allergens*  
Alfredo Lagares, Juliana Jaspe, Daibeth Domínguez, Angela Muñoz, Eduardo Egea
- 80 **Diseño e implementación de un modelo de atención transdisciplinaria para pacientes con angioedema hereditario, en una institución de salud colombiana**  
*Design and implementation of a transdisciplinary care model for patients with hereditary angioedema, in a Colombian health institution*  
Valentina Prada-Moreno, Juan David Wilches-Gutiérrez, Diana Roció Arias-Osorio
- 81 **Estudio de microbiota fecal revela disbiosis específica en espondiloartritis, según subtipo, actividad de la enfermedad y tratamiento**  
*Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis according to subtype, disease activity and treatment*  
Consuelo Romero-Sánchez, Carlos Ferrer-Santos, Deisy Abril, Eduin Acosta-Hernández, Juliette De Ávila,2 Alejandro Ramos-Casallas, Javier Escobar, Wilson Bautista-Molano, Diego Jaimes, Adriana Beltrán-Ostos, Juan Manuel Bello-Gualtero, Cristian Flórez-Sarmiento, Viviana Parra-Izquierdo, Omar Javier Calixto

- 82 **Identificación y sensibilización a hongos ambientales en Lima, Perú**  
*Identification and sensitization to environmental fungal spores in Lima City, Peru*  
Oscar Manuel Calderón-Llosa
- 83 **Heterogeneidad de alelos HLA, en una muestra de pacientes con diagnóstico de artritis psoriásica en Colombia**  
*HLA alleles heterogeneity in a sample of colombian patients with a diagnosis of psoriatic arthritis*  
María-Alejandra Meneses-Toro, Ómar-Javier Calixto, Paula Andrea Chacón-Jaramillo, Mónica Acevedo-Godoy, Luisa Constanza Robayo-Beltrán, Camilo Vera-Parra, Juan Manuel Bello-Gualtero, Wilson Bautista-Molano, Verónica Noguera-Castro, Consuelo Romero-Sánchez



# Caminata de 6 minutos y espirometría en pacientes recuperados de enfermedad grave y crítica por COVID-19

## Six-minutes' walk and spirometry in patients recovered from severe and critical illness by COVID-19.

María Tula Cuevas-Acuña,<sup>1</sup> Eleazar Mancilla-Hernández,<sup>2</sup> María de la Luz León-Vázquez

<sup>1</sup>Hospital General de Zona 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Apizaco, Tlaxcala, México; Colegio de Posgrado del área de salud de Puebla.

<sup>2</sup>Colegio de Posgrado del área de salud de Puebla, México.

Fecha de recepción: 30-11-2023

Fecha de aceptación: 16-01-2024

Fecha de publicación: 30-06-2024

\*Correspondencia: María Tula Cuevas Acuña. Email: maritca71@hotmail.com

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar la función pulmonar mediante espirometría y la prueba 6MWT en pacientes recuperados de enfermedad grave y crítica por coronavirus (COVID-19).

**Métodos:** Estudio observacional, transversal y descriptivo, que incluyó pacientes entre 2 y 6 meses después de padecer enfermedad grave y crítica por COVID-19. Previo consentimiento, se les realizó espirometría y 6MWT, y se les aplicó la Escala Funcional post-COVID-19 (PCFS). Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva e inferencial con el programa SPSS versión 24.

**Resultados:** Se registraron 40 pacientes; 40% mujeres, con edad  $53 \pm 14$  años; 82.5% mostraron algún grado de sobrepeso u obesidad, y 72.5% padecía alguna comorbilidad. Mediante la PCFS 77.5% de los pacientes tuvo algún grado de limitación. En la 6MWT, la distancia recorrida fue de  $426.3 \pm 123.9$  m vs  $530.57 \pm 93.7$  m esperados, con descenso en la saturación de oxígeno, disnea y fatiga ( $p < 0.05$ ). La capacidad vital forzada y el índice valor de capacidad vital forzada/volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1/FVC$ ) fue menor al esperado.

**Conclusiones:** La espirometría y 6MWT son pruebas disponibles que pueden implementarse en la evaluación de pacientes recuperados por enfermedad grave y crítica por COVID-19. De acuerdo con el estudio, los pacientes caminan distancias menores a la esperada, con disminución en la saturación de oxígeno, disnea y fatiga.

**Palabras clave:** Espirometría; 6MWT; COVID-19; SARS-COV-2; Secuelas por enfermedad grave y crítica por COVID-19.

## Abstract

**Objective:** To evaluate lung function using spirometry and 6MWT in patients recovered from severe and critical illness due to coronavirus disease (COVID-19).

**Methods:** Observational, cross-sectional, and descriptive study, which included patients between 2 and 6 months after suffering from severe and critical illness due to COVID-19. With prior consent, spirometry and 6MWT were performed, and the post-COVID-19 Functional Scale (PCFS) was applied. Descriptive and inferential statistics were used to analyze the data with the SPSS version 24 program.

**Results:** 40 patients were registered; 40% women, aged  $53 \pm 14$  years; 82.5% showed some degree of overweight or obesity, and 72.5% suffered from some comorbidity. Using the PCFS, 77.5% of patients had some degree of limitation. In the 6MWT, the distance traveled was  $426.3 \pm 123.9$  m vs.  $530.57 \pm 93.7$  m expected, with a decrease in oxygen saturation, dyspnea and fatigue ( $p < 0.05$ ). The forced vital capacity and the forced vital capacity/forced expiratory volume value index in the first second ( $FEV_1/FVC$ ) were lower than expected.

**Conclusions:** Spirometry and 6MWT are available tests that can be implemented in the evaluation of patients recovered from severe and critical illness due to COVID-19. According to the study, patients walk shorter distances than expected, with a decrease in oxygen saturation, dyspnea and fatigue.

**Keywords:** Spirometry; 6MWT; COVID-19; SARS-COV-2; Sequelae of serious and critical illness due to COVID-19.

## ANTECEDENTES

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia por coronavirus (COVID-19), una enfermedad viral, transmitida por vía aérea, que provoca síntomas respiratorios, fiebre, tos y malestar general.<sup>1</sup> De acuerdo con la gravedad de la enfermedad, la COVID-19 se clasifica en leve, moderada, grave y crítica. En la fase aguda se genera una intensa respuesta inflamatoria multisistémica que afecta los pulmones, y los sistemas cardiovasculares, músculo-esquelético, nervioso central y periférico.<sup>2</sup>

En la forma grave aparece neumonía, frecuencia respiratoria (FR) mayor de 30 respiraciones por minuto y saturación de oxígeno ( $SpO_2$ ) menor del 90%; en la forma crítica, además, se evidencia neumonía bilateral y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), de rápida evolución, y los pacientes requieren atención en unidad de cuidados intensivos (UCI) y tratamiento invasivo: intubación orotraqueal y ventilación mecánica.<sup>3,4</sup>

En los sobrevivientes por COVID 19 se han reportado secuelas, incluso seis meses después del alta hospitalaria, en el sistema respiratorio, con reducción de la función pulmonar, capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), alteración en la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y de la capacidad pulmonar (por pletismografía); además de disminución en la capacidad aeróbica mediante la prueba de consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>max) y reducción de la distancia recorrida mediante la prueba 6MWT.<sup>5-7</sup>

La prueba 6MWT evalúa la respuesta de los sistemas respiratorio, cardiovascular, músculo esquelético, metabólico y neurosensorial al estrés impuesto por el ejercicio; refleja manifestaciones extrapulmonares que coexisten en enfermedades respiratorias crónicas, alteraciones cardiovasculares, fragilidad y sarcopenia, además de ser útil para establecer el diagnóstico, estratificación, pronóstico y seguimiento en individuos con enfermedades respiratorias crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, tuberculosis, hipertensión pulmonar, enfermedades intersticiales, enfermedades cardíacas y neuromusculares); por tanto, representa una prueba fácil y accesible, que permite medir la función física y capacidad del individuo para realizar las actividades cotidianas.<sup>8-10</sup>

Luna y colaboradores, en el año 2000, estandarizaron la prueba 6MWT en pacientes mexicanos aparentemente sanos, sin reportar cambios significativos en la saturación de oxígeno, disnea ni fatiga durante la caminata, con diferencia estadística en relación con la distancia recorrida, que fue mayor en hombres, no así para la edad ni el índice de masa corporal.<sup>11</sup> Los estudios clínicos sugieren que la prueba 6MWT puede ser predictora de alteración respiratoria funcional, debido a la disminución en la saturación de oxígeno y aumento de la frecuencia cardíaca (FC) durante la caminata.<sup>12</sup> Además, permite evaluar la distancia recorrida y muestra alteraciones de la ventilación/perfusión (V/Q) de carácter subclínico, que puede ser evidente mediante pulsioximetría,<sup>13</sup> incluso se considera positiva si

la  $SpO_2$  es  $\leq 88\%$  sostenidamente por un minuto,  $SpO_2 < 85\%$  por 15 segundos y disminución de al menos 4% de la  $SpO_2$  basal por al menos un minuto (aunque no sea inferior a 88%).<sup>14</sup> En 2023, Tlaxcala reportó una tasa de incidencia de 4393.02 casos, con 2946 defunciones,<sup>15</sup> y fue necesario el seguimiento a los pacientes que tuvieron cuadros graves, con la intención de descartar y tratar las complicaciones: fibrosis pulmonar, patrones pulmonares restrictivos, obstructivos o enfermedad vascular pulmonar, por lo tanto, la prueba 6MWT supone una opción no invasiva y de bajo costo.

El objetivo del estudio fue: evaluar la función pulmonar mediante espirometría y la prueba 6MWT en pacientes recuperados de enfermedad grave y crítica por COVID-19.

## MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y transversal, en el que se incluyeron derechohabientes del Hospital General de Zona 2, de Apizaco, Tlaxcala, quienes se enfermaron entre el 1 noviembre de 2020 y el 30 de marzo de 2021, de ambos sexos, de 16 y 80 años, con reporte en expediente de hallazgos compatibles con neumonía clínica, epidemiológica, radiológica, o por tomografía de tórax y/o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva, que recibieron oxigenoterapia hospitalaria o domiciliaria mayor a 3 L/min por  $SpO_2 < 90\%$ , con fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) al 21% durante la fase aguda de la enfermedad. El tratamiento (hospitalización o domiciliario) fue determinado por el personal de base a cargo, de acuerdo con la severidad del paciente, y se consideró COVID-19 grave a la manifestación de síntomas respiratorios y disnea, con insuficiencia respiratoria grave (corroborada por frecuencia respiratoria  $> 23$  por minuto, saturación basal de O<sub>2</sub>  $< 90\%$ , requerimiento de oxígeno con FiO<sub>2</sub>  $> 40\%$  y PaFi  $< 200$ , imagen radiológica con infiltrados pulmonares bilaterales, cualquier valor elevado de las concentraciones basales de ferritina y/o PCR, que requirieron hospitalización en sala convencional. Se consideró COVID-19 crítica a la manifestación con disnea, insuficiencia respiratoria, imagen radiológica de neumonía bilateral, de rápida evolución, que requirió atención en la UCI y medidas invasivas: intubación orotraqueal y ventilación mecánica, con marcada elevación de PCR, ferritina y que requirieron el ingreso a la UCI.<sup>4,16</sup>

Los pacientes se localizaron mediante el registro electrónico de la institución, se les invitó a participar por vía telefónica, y quienes aceptaron se les concertó una cita para efectuarles estudios entre 2 y 6 meses posteriores a la infección grave y/o crítica por COVID 19, para minimizar el riesgo de infección activa. No se realizó el cálculo de tamaño de muestra debido al nivel de investigación (exploratorio) y condiciones epidemiológicas; se incluyeron todos los sujetos que recibieron tratamiento institucional, aceptaron participar y cumplieron con los criterios de inclusión.

Previo firma de consentimiento informado se interrogó acerca de datos sugerentes de infección aguda (fiebre, tos, disgeusia, malestar general); edad, sexo y tipo de tratamiento. Posteriormente se realizó la PCFS post-CO-

VID-19 validada al español, que evalúa las limitaciones en las actividades habituales, asignando un puntaje de 0 (asintomático) a 4 (limitaciones severas). La calificación del estado funcional se definió como grado 0 si el encuestado no mostró limitaciones o síntomas, y aumento del puntaje cuanto mayor fuese la limitación funcional.<sup>17,18</sup>

Posterior a esto se efectuó la espirometría, según el protocolo de la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) ATS/ER;<sup>18</sup> con un máximo de 3 intentos, se eligió el resultado de la mejor prueba; se utilizó el espirómetro SP10, y el valor obtenido se comparó con el valor esperado mediante la fórmula de Kudson. El espirómetro fue calibrado y sanitizado previo a su uso con cada paciente, se utilizaron boquillas desechables. Los parámetros evaluados fueron: capacidad vital forzada (FVC), flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y relación entre volumen y espiratorio la capacidad vital forzada en el primer segundo (índice FEV<sub>1</sub>/FVC).

La prueba 6MWT se realizó de acuerdo con las pautas de la American Thoracic Society 2002. Durante la caminata todos los pacientes utilizaron mascarilla quirúrgica. En toda la prueba se realizó monitoreo de SpO<sub>2</sub> y FC mediante pulsioxímetro portátil, conectado a un dispositivo electrónico tipo Tablet vía bluetooth. Se contabilizaron los metros recorridos y se compararon con la distancia esperada mediante la fórmula de Enright, para Hombres (7.57 × estatura cm) – (5.02 × edad años) – (1.76 × peso kg) - 309 m y mujeres (2.11 × estatura cm) – (5.78 × edad años) – (2.29 × peso kg) + 667 m.<sup>8</sup>

El investigador que realizó las evaluaciones en todo momento utilizó equipo de protección, incluida una mascarilla NK95 y guantes desechables. La prueba se llevó a cabo en un espacio abierto y solo se evaluaron dos pacientes por turno.

Para el análisis estadístico se utilizaron frecuencias y porcentajes para variables cualitativas; media, mediana, desviación estándar (±), rango intercuartílico (RIQ) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para variables cuantitativas. El análisis inferencial se realizó con  $\chi^2$  de Pearson, prueba exacta de Fisher, T para grupos independientes, U de Mann Whitney y Prueba de Friedman. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 24.

El protocolo fue aprobado por el comité local de investigación con registro R-2021-2902-038. Todos los pacientes con resultados menores al esperado se derivaron al servicio de medicina interna, neumología y rehabilitación

## RESULTADOS

Se seleccionaron 40 pacientes: 40% (16) mujeres y 60% (24) hombres, de 53 ± 14 años (IC95% 48.4-57.7). El índice de masa corporal fue de 29.5 ± 5.6 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 27.7-31.3), de acuerdo con éste, el 82.5% (n = 33) fueron clasificados con sobrepeso u obesidad.

El 72.5% (n = 29) tenían comorbilidades: 20% (n = 8) diabetes mellitus tipo 2, 12.5% (n = 5) hipertensión arterial sistémica (HAS), 10% (n = 4) diabetes e hipertensión, 15% (n = 6) antecedente de tabaquismo.

Treinta y siete pacientes manifestaron la forma grave y tres la forma crítica, el 60% (n = 24) recibió atención médica en su domicilio y 40% (n = 16) en el hospital; el tiempo de hospitalización fue de 2 y 45 días, con mediana de 23 y RIQ 10 días. El 72.5% (n = 29) reportó pérdida de peso.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el tipo de tratamiento, excepto los días de uso de oxígeno. **Cuadro 1**

**Cuadro 1. Características clínicas y tipo de tratamiento**

Variable	Total Media ± DE	Domicilio Media ± DE	Hospital Media ± DE	p
Edad (años)	53.0 ± 14.5	52.4 ± 15.3	54.0 ± 15.3	.741 <sup>1</sup>
IMC ( kg/m <sup>2</sup> )	29.5 ± 5.6	29.2 ± 4.9	30.0 ± 6.8	.660 <sup>1</sup>
Pérdida de peso (kg)	8.5 ± 6.3	7.75 ± 5.3	9.7 ± 7.7	.352 <sup>1</sup>
SpO <sub>2</sub> fase aguda (%)	57.3 ± 34.8	67.3 ± 28.2	42.1 ± 39.2	.50 <sup>2</sup>
Días de uso O <sub>2</sub>	26 (30)	14.5 ± 18.3	42.2 ± 36.9	.011 <sup>2</sup>
Femenino n (%)	16 (40)	12 (30)	4 (10)	.105 <sup>3</sup>
Masculino n (%)	24 (60)	12 (30)	12 (30)	
Uso de O <sub>2</sub> al momento del estudio n (%)	7 (17.5)	3 (7.5)	4 (10)	.273 <sup>3</sup>
Disnea n (%)	27 (67.5)	15 (37.5)	12 (30)	.318 <sup>3</sup>
Tos n (%)	6 (15)	2 (5)	4 (10)	.160 <sup>3</sup>
Debilidad Muscular n (%)	20 (50)	14 (35)	6 (15)	.167 <sup>3</sup>
Realiza labores cotidianas n (%)	35 (87.5)	22 (55)	13 (32.5)	.308 <sup>3</sup>
Recibió rehabilitación física n (%)	19 (47.5)	9 (22.5)	10 (25)	.110 <sup>3</sup>

T para grupos independientes,<sup>1</sup> U de Man Whitney,<sup>2</sup> Prueba exacta de Fisher<sup>3</sup>  
 IMC: índice de masa corporal, SpO<sub>2</sub>: Saturación de O<sub>2</sub> periférico  
 Media ± DE

Al momento del estudio 67.5% (n = 27) de los pacientes reportó disnea, 15% (n = 6) tos seca y el 50% (n = 20) debilidad muscular en las extremidades (brazos 2.5%, piernas 15%, ambos 32.5%).

El 87.5% (35) realizaba sus labores cotidianas, y de acuerdo con la escala PCFS el 40% (n = 16) no tenía ninguna limitación, 2 pacientes no eran capaces en ese momento de realizar sus actividades diarias y 2 dependían de otros; no se encontró diferencia en relación con el tipo de tratamiento (**Cuadro 2**). El 47.5% (19) refirió recibir rehabilitación física y ejercicios pulmonares en casa, no se encontró diferencia estadística en cuanto a la limitación funcional, distancia recorrida, FEV<sub>1</sub>, FVC o FEV<sub>1</sub>/FVC (p > .05).

En la prueba 6MWT la distancia recorrida fue de 140 a 660 m, media 426.3 ± 123.96 y RIQ 144.75, IC 95% (386.68 - 465.9), con diferencia estadística en relación con la distancia esperada calculada por la fórmula de Enright P, media 530.57 m, DE 93.7, IC95% 500.57 - 560.57.96 (p 0.000). Se observó diferencia significativa en FC, SpO<sub>2</sub>, disnea y fatiga durante la prueba 6MWT. No se encontró

**Cuadro 2.** Escala Funcional posCOVID- 19 (PCFS) y tipo de tratamiento

Tipo tratamiento	Domicilio	Hospital	p*
Sin limitaciones	4 (10)	5 (12.5)	0.263 <sup>1</sup>
Limitaciones mínimas	11 (27.5)	5 (12.5)	
Limitaciones diarias, pero realiza actividades	8 (20)	3 (7.5)	
No es capaz de realizar sus tareas básicas	1 (2.5)	1 (2.5)	
Depende de cuidados de otros	0	2 (5)	
Total	24 (60)	16 (40)	

n (%). Prueba exacta de  $\chi^2$  de Pearson<sup>1</sup>

diferencia en las variables entre grupos de tratamiento. **Cuadros 3 y 4**

En la espirometría simple, al comparar el resultado entre los grupos, no mostró diferencia en FVC, FEV<sub>1</sub> y FVC/FEV<sub>1</sub>. Se observó diferencia en FVC y FEV<sub>1</sub>/FVC entre el valor obtenido y el esperado. **Cuadro 5**

## DISCUSIÓN

Las secuelas post COVID-19 son frecuentes, sobre todo en los pacientes que cursaron con un cuadro grave o crítico; en los pacientes de este estudio, aunque la mayoría ya realizaba sus actividades cotidianas, más de la mitad tuvieron disnea al momento del estudio, en la prueba de seis minutos hubo disminución en la saturación de oxígeno y recorrieron menor distancia.

Rogliani y colaboradores<sup>12</sup> dieron seguimiento a los pacientes hospitalizados por COVID-19 con formas leves a moderadas, y utilizaron la tomografía para evaluar las alteraciones, la prueba 6MWT y escala de Borg, y no detectaron alteraciones fibróticas en ningún caso. A diferencia del presente estudio, solo una tercera parte de los pacientes había recibido ventilación no asistida y durante la prueba 6MWT la distancia recorrida estuvo en el rango normal, coincidiendo con nuestros resultados, incluso reportan diferencia estadística en la disnea pre y post con la escala de Borg, y aunque en su población también predominaron los pacientes masculinos la diferencia observada se debe a que en este estudio incluimos pacientes que padecieron enfermedad grave o crítica, el promedio de edad fue ligeramente menor (60.79 vs 53 años) y mayor el tiempo de seguimiento (de 30 a 180 días vs 47 días).

Ngai y su grupo,<sup>19</sup> en una cohorte de pacientes que sobrevivieron a infección por SARS en 2003, dieron seguimiento a 3, 6, 12, 28 y 24 meses del inicio de la enfermedad, además de efectuar la prueba 6MWT y espirometría, y en las pruebas de función respiratoria no informaron diferencias

**Cuadro 3.** Prueba 6MWT tipo de tratamiento

Variable	Domicilio (n = 24)	Hospital (n = 16)	Total (n = 40)	p
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Distancia recorrida	456 ± 75	381 ± 166	426 ± 124	0.000 <sup>1</sup>
Distancia esperada	532 ± 96	529 ± 93	531 ± 94	
FC inicial lat/min	81 ± 12	84 ± 17	82 ± 14	0.001 <sup>2</sup>
FC final Lat/min	94 ± 24	104 ± 18	98 ± 22	
TAM inicial (mmHg)	98 ± 11	97 ± 14	94 ± 12	0.382 <sup>2</sup>
TAM final (mmHg)	95 ± 9	96 ± 11	96 ± 9	
SpO <sub>2</sub> inicio (%)	93 ± 2	93 ± 3	93 ± 3	0.002 <sup>3</sup>
SpO <sub>2</sub> nadir (%)	89 ± 4	88 ± 5	89 ± 4	
SpO <sub>2</sub> final (%)	89 ± 4	88 ± 5	88 ± 4	



**Cuadro 4. Escala de Borg**

Disnea	n =40 (100%)	Pre n = (%)	Post n = (%)	
Nada		14 (35)	14 (35)	
Apenas perceptible		3 (7.5)	2 (5)	
Muy ligera		9 (22.5)	7 (17.5)	
Ligera		8 (20)	5 (12.5)	0.043 <sup>4</sup>
Moderada		2 (5)	8 (20.5)	
Algo intensa		2 (5)	3 (7.5)	
Intensa		2 (5)	1 (2)	
Fatiga				
Nada		13 (32.5)	12 (30)	
Apenas perceptible		1 (2.5)	1 (2.5)	
Muy ligera		7 (17.5)	6 (15)	
Ligera		5 (12.5)	8 (20)	0.000 <sup>4</sup>
Moderada		6 (15)	7 (17.5)	
Algo intensa		4 (10)	2 (5)	
Intensa		3 (7.5)	3 (7.5)	
Entre 5 y 7		1 (2.5)	1 (2.5)	

<sup>1</sup>t para una media , <sup>2</sup>t pareada, <sup>3</sup>Friedman, <sup>4</sup>X 2 de Pearson, DE: Desviación estándar FC: Frecuencia cardiaca, TAM: tensión arterial media, SpO<sub>2</sub>: Saturación de O<sub>2</sub> periférico, lat/min: latidos por minuto .

**Cuadro 5. Espirometría y tipo de tratamiento**

Variable	Hospital (n = 16)	Domicilio (n = 24)	Total (n = 40)	p
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
FVC esperado L	3.4 ± 0.8	3.2 ± 0.8	3.3 ± 0.8	
FVC obtenido L	2.8 ± 0.9	2.9 ± 0.8	2.9 ± 0.9	0.009 <sup>1</sup>
FEV <sub>1</sub> esperado L	2.8 ± 0.7	2.6 ± 0.7	2.7 ± 0.7	
FEV <sub>1</sub> obtenido L	2.6 ± 0.8	2.7 ± 0.7	2.6 ± 0.8	0.815 <sup>1</sup>
FEV <sub>1</sub> /FVC (%) esperado	91.3 ± 4.8	92.1 ± 4.2	99.2 ± 17.7	
FEV <sub>1</sub> /FVC (%) obtenido	81.1 ± 1.4	88.3 ± 2.7	81.8 ± 2.3	0.000 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>t para una media, DE ± : Desviación estándar, FVC: Capacidad vital forzada, FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FEV<sub>1</sub>/FVC: Relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y capacidad vital forzada. L: litros, %: porcentaje

en la capacidad vital forzada; la mayoría de los casos tuvo deterioro leve a los dos años de la fase aguda, solo 6 tuvieron alteraciones en la espirometría, y la distancia recorrida en la prueba 6MWT aumentó a los 3 meses y se estabilizó a los seis. Estos datos coinciden con nuestros resultados, pues la mayoría de los pacientes a los seis meses tenían limitaciones mínimas; sin embargo, la distancia recorrida fue menor y tenían un rango de entre 3 y 6 meses posteriores a la fase aguda, probablemente por el tipo de población (solo hombres y más jóvenes) y tipo de virus.

Cabanillas-Barea y su equipo de trabajo<sup>20</sup> evaluaron el efecto del uso de la mascarilla durante la prueba 6MWT en sujetos sanos; compararon tres grupos: sin mascarilla, con mascarilla quirúrgica y con mascarilla N95, y encontraron una diferencia significativa en relación a la distancia recorrida, que fue menor en el grupo que utilizó mascarilla N95, sin diferencia en la FC, SpO<sub>2</sub>, tensión muscular de músculos accesorios respiratorios; con mayor sensación en el grupo que utilizó mascarilla N95 como síntoma subjetivo de incomodidad. En este estudio todos los pacientes utilizaron mascarilla quirúrgica durante la

prueba y se observó un descenso en la SpO<sub>2</sub>, aumento de la FC, sensación disnea, así como una disminución de la distancia recorrida en relación con los parámetros señalados por Luna-Padrón y cols;<sup>12</sup> al estandarizar la prueba 6MWT en la población mexicana sana de 20 a 70 años, quienes calcularon una media de 605 ± 56 m en hombres y 563 ± 5 m en mujeres, mientras que en nuestro estudio fue en general 426.3, ± 123.96 m, 440 ± 11 m en hombres y 436 ± 11 en mujeres.

En México, Salles-Rojas y colaboradores<sup>21</sup> llevaron a cabo la prueba 6MWT en 77 pacientes pos-COVID mayores de 18 años que requirieron hospitalización, para evaluar si la mascarilla (quirúrgica vs N95) afectaba la distancia recorrida, sin encontrar diferencia en los metros recorridos (516 ± 77 vs 517 ± 90) ni en la sensación de disnea, fatiga o cambios en la saturación o frecuencia cardiaca; no obstante, en los pacientes incluidos la distancia fue menor y aunque en pocos hubo sensación de disnea, aunque también son pacientes posCOVID-19 con variables de menor edad, menor índice de masa corporal, menos comorbilidades, pueden señalar esta diferencia.

## REFERENCIAS

La Escala de Estado Funcional post COVID-19 (PCFS) fue creada para evaluar de forma ordinal el estado funcional del paciente posterior a padecer COVID-19 en relación con sus actividades de la vida diaria.<sup>22</sup> En el presente estudio casi todos los pacientes tenían buen estado funcional, a diferencia de lo reportado por Moreno-Torres y sus coautores,<sup>23</sup> quienes después de validar la PCSF en la población mexicana (n = 249 pacientes post COVID) reportan una prevalencia del 23% de los casos con limitación funcional, mayor frecuencia de fatiga, dolor, cefalea y disnea, diferencia que se explica porque la escala la aplicaron al momento del alta del paciente, demostrando que dicha escala tiene utilidad en la práctica diaria al egreso, incluso para el seguimiento de los casos.

En la espirometría simple no hubo diferencia de FVC, FEV<sub>1</sub> y FEV<sub>1</sub>/FVC, pero si en FVC y FEV<sub>1</sub>/FVC entre el esperado y obtenido entre grupos de tratamiento hospitalario o en domicilio, lo que coincide con estudios previos;<sup>24</sup> por lo tanto, se confirma que esta prueba puede emplearse para evaluar y continuar con el seguimiento de los pacientes que padecieron COVID-19, sobre con formas graves de la enfermedad.

La principal limitación del estudio fue la cantidad reducida de pacientes que participaron, además del total de casos post COVID-19 crítico evaluados, porque quizá tienen mayor riesgo de tener secuelas; no obstante, debido a las características de la unidad y la emergencia sanitaria, los pacientes con mayor afección fueron enviados a una institución de tercer nivel y no pudieron localizarse; al momento de emprender este estudio no existían vacunas disponibles contra la COVID-19, y esto limitó la participación de los pacientes en el estudio, por el riesgo de infección de los participantes e investigadores.

Es importante continuar con evaluaciones periódicas en pacientes con antecedente de enfermedad grave y crítica, o con antecedente de enfermedad pulmonar crónica previa, debido al riesgo de hipertensión o fibrosis pulmonar, sobre todo en quienes resultaron con alteraciones en las pruebas 6MWT y espirometría.

## CONCLUSIONES

En los pacientes recuperados, entre dos y seis meses posteriores a COVID-19 grave y crítico, la distancia recorrida en la prueba 6MWT fue menor a la reportada en sujetos sanos, con cambios en la frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y disnea. En la espirometría simple los valores de la función pulmonar fueron menores a los esperados. La prueba 6MWT y la espirometría simple son pruebas accesibles y sencillas para el seguimiento y evaluación integral de pacientes recuperados de COVID-19 grave y crítico.

## Financiamiento

La presente investigación no contó con financiamiento.

## Conflicto de intereses

Todos los autores niegan conflicto de intereses.

- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020; 91: 264-266. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.
- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. [published correction appears in *Nat Rev Microbiol* 2022; 20 (5): 315]. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19 (3): 141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7
- Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México. Consenso interinstitucional. [https://coronavirus.gob.mx/wpcontent/uploads/2021/08/GuiaTx\\_COVID19\\_ConsensoInterinstitucional\\_2021.08.03.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wpcontent/uploads/2021/08/GuiaTx_COVID19_ConsensoInterinstitucional_2021.08.03.pdf).
- Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernandez-Rodríguez J, Enfermedades autoinmunes sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 6ta Ed. Barcelona Editorial Panamericana; 2020:1-17. <https://www.medicapanamericana.com/mx/libro/enfermedades-autoinmunes-sistemicas-6ed-incluye-version-digital>
- Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* 2020; 52 (5): jrm00063. doi: 10.2340/16501977-2694
- Chérrez-Ojeda I, Gochicoa-Rangel L, Salles-Rojas A. Follow-up of patients after COVID-19 pneumonia. Pulmonary sequelae. *Rev Alerg Mex* 2020; 67 (4): 350-369. doi: 10.29262/ram.v67i4.847.
- Villaruel-Bustamante K, Jérez-Mayorga DA, Campos-Jara C, Delgado-Floody P, et al. Pulmonary function, functional capacity and quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Rev Fac Med* 2018; 66 (3): 411-417. doi: 10.15446/revfacmed.v66n3.63970
- Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003; 123 (2): 387-398. doi: 10.1378/chest.123.2.387
- Gochicoa-Rangel L, Mora-Romero U, Guerrero-Zúñiga S, Silva-Cerón M, et al. Prueba de caminata de 6 minutos: recomendaciones y procedimientos. *Neumol Cir Tórax* 2015; 72 (2): 127-136. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0028-37462015000200008&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462015000200008&lng=es)
- Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest* 2020; 157 (3): 603-611. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.014
- Luna-Padron E, Domínguez-Flores MA, Rodríguez-Pérez A, Gómez-Hernández J. Estandarización de la prueba de caminata de 6 minutos en sujetos mexicanos sanos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2000; 13 (4):205-210.
- Rogliani P, Calzetta L, Coppola A. Are there pulmonary sequelae in patients recovering from COVID-19? *Respir Res* 2020; 30; 21 (1): 286. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01550-6>
- Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Feb 1;201(3):393]. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (5 Pt 1):1384-1387. doi: 10.1164/ajrccm.158.5.9710086.
- Ospina J, Manrique F, Fernández L, Roa M, Valero A. Pulsioximetría en la prueba marcha de seis minutos como predictor de alteración funcional respiratoria en trabajadores de minería artesanal del carbón. *Rev Univ Salud* 2014; 16 (2): 167-176
- Dirección General de Epidemiología. COVID-19, México: Tasa de incidencia de casos acumulados (sinave.gob.mx).

16. Sibila O, Molina-Molina M, Valenzuela C, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para el seguimiento clínico post-COVID-19. *Open Resp Arch* 2020; 2 (4): 278-283.
17. Lorca LA, Leão Ribeiro I, Torres-Castro R, Sacomori C, et al. Propiedades psicométricas de la escala Post-COVID-19 Functional Status para adultos sobrevivientes de COVID-19 [Psychometric properties of the Post-COVID 19 Functional Status scale for adult COVID 19 survivors]. *Rehabilitacion (Madr)* 2022; 56 (4): 337-343. doi: 10.1016/j.rh.2021.07.002
18. Benitez-Pérez RE, Torre-Bousculet L, Villa-Alá N, Del Rio-Hidalgo RF, et al. Espirometría: recomendaciones y procedimiento. *Neumología y Cirugía de Torax* 2019; 78 (Supl 2): S97-S112. dx.doi.org/10.35366/NTS192C.
19. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* 2010; 15 (3): 543-550. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x
20. Cabanillas-Barea S, Rodríguez-Sanz J, Carrasco-Uribarren A, López-de-Celis C, et al. Effects of Using the Surgical Mask and FFP2 during the 6-Min Walking Test. A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 (23): 12420. doi: 10.3390/ijerph182312420
21. Salles-Rojas A, Guzmán-Valderrábano C, Madrid WA, González-Molina A, et al. Masking the 6-Minute Walking Test in the COVID-19 Era. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18 (6): 1070-1074. doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1088RL.
22. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J* 2020; 56 (1): 2001494. doi: 10.1183/13993003.01494-2020
23. Moreno-Torres LA, Ventura-Alfaro CE. Validation of the Post-COVID-19 Functional Status Scale into Mexican-Spanish. *J Rehabil Med Clin Commun* 2021; 4: 1000070. doi: 10.2340/20030711-1000070.
24. Chérrez-Ojeda I, Gochicoa-Rangel L, Salles-Rojas A, Mautong Hans. Seguimiento de los pacientes después de neumonía por COVID-19. Secuelas pulmonares. *Rev Alerg Méx* 2023; 67 (4): 350-369. [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-91902020000400350&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902020000400350&lng=es). Epub 02-Jun-2021. <https://doi.org/10.29262/ram.v67i4.847>.

# Análisis de sentimientos acerca de la inmunoterapia con alérgenos en *Twitter* mediante un modelo de aprendizaje automático no supervisado

## Feeling analysis on allergen immunotherapy on *Twitter* using an unsupervised machine learning model

Alejandro Tarango-García<sup>1</sup> , Saul Oswaldo Lugo-Reyes<sup>2</sup> , Aristoteles Alvarez-Cardona<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Universidad Autónoma de Aguascalientes

<sup>2</sup> Universidad Autónoma de Aguascalientes, Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

<sup>3</sup> Unidad de Investigación en Inmunología Clínica y Alergia, Universidad Autónoma de Aguascalientes

Fecha de recepción: 27/05/2023

Fecha de aceptación: 19/07/2023

Fecha de publicación: 01/02/2024

\*Correspondencia: Saul Oswaldo Lugo Reyes. Email: dr.lugo.reyes@gmail.com; Aristoteles Alvarez Cardona. Email: dr.aristoteles@yahoo.com.mx

## Resumen

**Objetivo:** Analizar los sentimientos acerca de la inmunoterapia alérgeno-específica en *Twitter* mediante el modelo VADER (*Valence Aware Dictionary and sEntiment Reasoner*).

**Métodos:** Se utilizaron *tweets* relacionados con la inmunoterapia alérgeno-específica obtenidos a través del API (*Application Programming Interface*) de *Twitter*. Se incorporaron las palabras clave "allergy shot" en el período comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2022. Los datos obtenidos fueron procesados, eliminando las *URL*, nombres de usuarios, *hashtags*, espacios múltiples y *tweets* duplicados. Posteriormente, se realizó un análisis de sentimientos utilizando el modelo VADER.

**Resultados:** Se recolectaron 34,711 *tweets*, de los que se eliminaron 1928. De los 32,783 *tweets* restantes, se encontró que el 32.41% de los usuarios expresó un sentimiento negativo, el 31.11% un sentimiento neutral y el 36.47% un sentimiento positivo, con una media de polaridad de 0.02751 (neutral) a lo largo de los 11 años.

**Conclusiones:** La polaridad media de los *tweets* acerca de la inmunoterapia alérgeno-específica es neutral a lo largo de los 11 años analizados. Existe un aumento anual en la polaridad media positiva a lo largo de los años, sobre todo entre 2017, 2018 y 2022. La cantidad de *tweets* disminuyó con el tiempo.

**Palabras clave:** Sentimiento; Inmunoterapia alérgeno-específica; *Twitter*; Sentimiento positivo; VADER (*Valence Aware Dictionary and sEntiment Reasoner*); API (*Application Programming Interface*).

## Abstract

**Objective:** Analyze feelings about allergen-specific immunotherapy on *Twitter* using the VADER model VADER (*Valence Aware Dictionary and sEntiment Reasoner*) model.

**Methods:** *tweets* related to specific allergen immunotherapy were obtained through the *Twitter* Application Programming Interface (API). The keywords "allergy shot" were used between January 1, 2012, and December 31, 2022. The data was processed by removing URLs, usernames, hashtags, multiple spaces, and duplicate *tweets*. Subsequently, a sentiment analysis was performed using the VADER model.

**Results:** A total of 34,711 *tweets* were retrieved, of which 1928 were eliminated. Of the remaining 32,783 *tweets*, 32.41% expressed a negative sentiment, 31.11% expressed a neutral sentiment, and 36.47% expressed a positive sentiment, with an average polarity of 0.02751 (neutral) over the 11-year period.

**Conclusions:** The average polarity of *tweets* about allergen-specific immunotherapy is neutral over the 11 years analyzed. There was an annual increase in the average polarity over the years, with 2017, 2018, and 2022 having positive polarity averages. Additionally, the number of *tweets* decreased over time.

**Keywords:** Feelling; Allergen-specific immunotherapy; *Twitter*; Positive feelling; VADER (*Valence Aware Dictionary and sEntiment Reasoner*); API (*Application Programming Interface*).



## ANTECEDENTES

La rinitis alérgica es la enfermedad alérgica más común en todo el mundo; afecta alrededor del 30% de la población mundial. Quienes la padecen ven afectada su calidad de vida, sufren de morbilidad asociada, y perciben altos costos de atención.<sup>1,2</sup>

Desde hace más de 100 años se indica la inmunoterapia alérgeno-específica y representa el tratamiento de primera línea modificador de la enfermedad. Sus mecanismos de acción se han descrito en los últimos años y puede administrarse por vía subcutánea o sublingual. Los beneficios de la inmunoterapia incluyen: disminución de los síntomas, menor requerimiento de medicamentos y reducción del riesgo de asma o nuevas sensibilizaciones a futuro. Sin embargo, para un efecto sostenido a largo plazo se requieren, mínimo, tres años de tratamiento por vía subcutánea o sublingual.<sup>3</sup>

A pesar de su eficacia y seguridad demostradas, el apego al tratamiento con inmunoterapia alérgeno-específica es un problema por resolver y que limita su eficacia. En general, se reconoce que el apego al tratamiento en pacientes con padecimientos crónicos es deficiente (alrededor del 50%).<sup>4</sup> En diferentes estudios se han encontrado rangos de apego a la inmunoterapia alérgeno-específica entre un 20% y 90%; en una revisión reciente se comentaron varios factores asociados con el apego al tratamiento: edad, médico tratante, eficacia clínica, no conveniencia del tratamiento (duración y efectos adversos), educación del paciente y aspectos económicos (costos, reembolsos y sistema de salud); definiendo diferentes puntos de oportunidad para mejorar el apego, que incluyen: optimizar la educación del paciente acerca del tratamiento y la enfermedad, mejorar la relación médico paciente, contar con mejores datos, estudios de la vida real y estandarizar los resultados de la terapia.<sup>5</sup>

En tiempos recientes, las redes sociales se han vuelto una plataforma de expresión a nivel global para las instituciones y los usuarios, donde se vierten opiniones personales y sentimientos de diversos temas.

En la actualidad, los pacientes a quienes se aplica la vacunación tradicional están sufriendo por miedo, indecisión, incluso por oposición de ciertos sectores de la población, y el conocimiento médico de baja calidad supone un factor importante en este cambio, que está fuertemente influenciado por las redes sociales.<sup>6</sup>

Las redes sociales se han convertido en un elemento importante en la investigación de opiniones, al permitir a los usuarios tener discusiones públicas en tiempo real y desde cualquier parte del mundo.<sup>7</sup> Como resultado de las redes sociales se generan grandes cantidades de información denominada macrodatos. Una forma de interpretar estos datos, que ha comenzado a ganar tracción, es el análisis de sentimientos, un tipo de minería de textos que corresponde al aprendizaje automático (*machine learning*) no supervisado, una rama de la inteligencia artificial.

El análisis de sentimientos clasifica cualitativa (categoría) y cuantitativamente (intensidad, numérica) los sentimientos de un texto en: positivo, negativo o neutral dependiendo de su polaridad; esta polaridad es un cálculo que se forma a partir del procesamiento del texto con técnicas de evaluación de

lenguaje natural.<sup>8</sup> En un abordaje lexicológico, el algoritmo (la máquina) que analiza un texto específico, categoriza y califica cada palabra, mapeándola en el diccionario a un sentimiento (emoción, actitud), para decidir la categoría y calcular la intensidad del enunciado completo. Además de las palabras, el modelo considera elementos como: *emojis*, uso de mayúsculas y signos de exclamación.

El objetivo de este estudio fue: Analizar los sentimientos acerca de la inmunoterapia alérgeno-específica en *Twitter* mediante el modelo VADER.

## MÉTODOS

La información se recolectó mediante la API (Interfaz de Programación de Aplicaciones) de *Twitter*, que se programó utilizando el lenguaje de programación *Python*.

A través de la biblioteca Tweepy se extrajeron *tweets* en idioma inglés relacionados con inmunoterapia con alérgenos, empleando la palabra clave de búsqueda "allergy shot" sin restricción geográfica, desde el 1 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2022.

Se eliminaron las URL, nombres de los usuarios, *hashtags* y espacios múltiples. Los datos fueron organizados con la biblioteca Pandas. Los *tweets* duplicados se retiraron, y se excluyeron de la búsqueda los *retweets*.

Para el análisis de sentimientos se utilizó un enfoque de aprendizaje automático no supervisado con el modelo VADER: una herramienta de análisis de sentimientos mediante procesamiento de lenguaje natural (NLP) basado en el léxico y reglas simples, entrenado previamente en textos de redes sociales.

El modelo VADER<sup>9</sup> analizó el sentimiento detrás de los *tweets*, incluidos los *emojis* y palabras, y generó un puntaje de polaridad de -1 a 1. Para fines del presente estudio se consideró la clasificación expuesta en el **Cuadro 1**.

Para el análisis estadístico se describieron medidas de tendencia central, y se utilizó la prueba de normalidad de Agostino y Pearson, además de la de Kruskal-Wallis para evaluar la diferencia entre las medias de las polaridades estudiadas, mediante el programa GraphPad (Prism, San Diego).

## RESULTADOS

Se extrajeron un total de 34,711 *tweets*; de estos se eliminaron 1928 por ser duplicados, para finalmente obtener 32,783 *tweets* publicados entre el 1 de diciembre del 2012 y el 31 de diciembre del 2022.

De los 32,783 *tweets*, 32.41% (10,628) mostraron un sentimiento negativo, 31.11% (10,199) neutral y 36.47% (11,956)

**Cuadro 1.** Clasificación de acuerdo con el puntaje de polaridad (compound) del modelo VADER.

<b>Positivo</b>	Mayor de 0.05
<b>Neutral</b>	Menor de 0.05 y mayor de -0.05
<b>Negativo</b>	Menor de -0.05

**Cuadro 2.** Porcentaje de tweets positivos, negativos y neutrales por año.

Año	Negativo	Neutral	Positivo
2012	30.70%	37.94%	31.35%
2013	31.71%	34.66%	33.62%
2014	31.40%	33.79%	34.80%
2015	30.20%	35.29%	34.50%
2016	32.74%	37.68%	29.56%
2017	30.46%	27.68%	41.85%
2018	34.79%	23.40%	41.79%
2019	34.66%	23.64%	41.69%
2020	35.08%	23.33%	41.57%
2021	34.87%	22.96%	42.15%
2022	34.02%	23.91%	42.05%

positivo, para reportar una media de polaridad de 0.02751 (neutral) a lo largo de 11 años. **Cuadro 2**

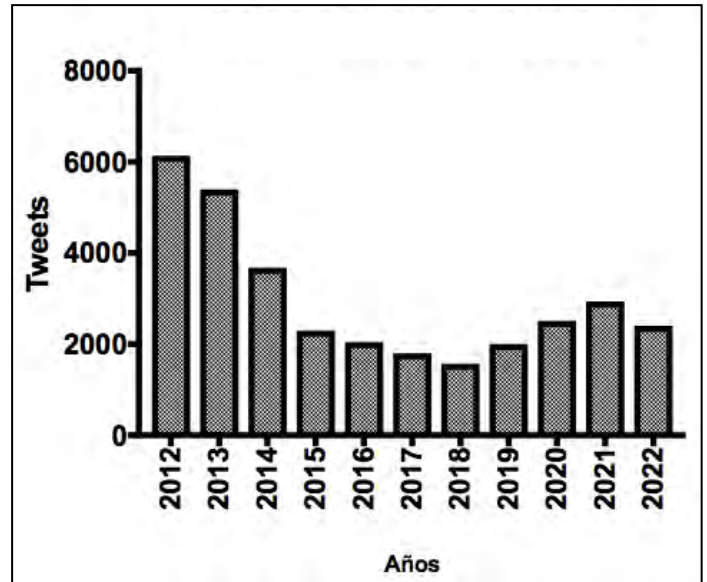
El mes con mayor cantidad de tweets fue febrero de 2012 con 825 y el de menor cantidad diciembre de 2017 con 66 tweets. La media de polaridad más alta se registró en junio de 2017 con 0.21079 y la más baja en abril de 2016 con -0.10274. **Figura 1**

En el análisis por año se encontró que el 2018 tuvo la media de polaridad más alta con 0.06397 y 2016 la más baja con -0.01172. El año 2012 reportó mayor cantidad de tweets (6136). Los años 2017, 2018 y 2022 tuvieron medias de polaridad positivas, y el resto informaron sentimiento general neutral.

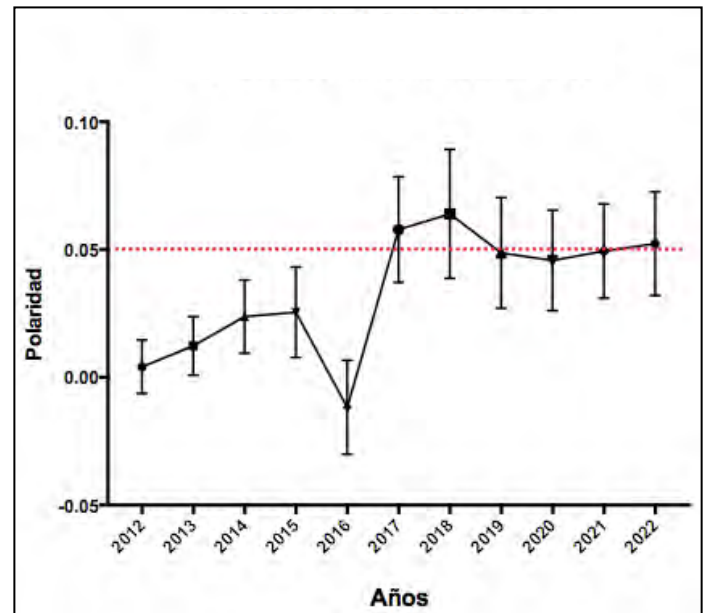
En el análisis estadístico se encontró una diferencia significativa entre las medianas de polaridad durante los 11 años analizados ( $p < 0.0001$ ) mediante la prueba de Kruskal-Wallis. **Figura 2**

## DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue analizar los sentimientos de los usuarios de *Twitter* acerca de la inmunoterapia con alérgenos mediante el modelo VADER. Se observó que a lo largo de 11 años la polaridad se mantuvo neutral; sin embargo, al analizar los datos por año se demostró que la polaridad fue desplazándose hacia la positividad, especialmente en los últimos años, con un predominio de sentimientos positivos durante 2017, 2018 y 2022; además de una disminución en la cantidad de tweets acerca del



**Figura 1.** Cantidad de tweets por año (periodo 2012-2022).



**Figura 2.** Polaridad graficada con la media por año, con intervalo de confianza del 95%. La polaridad neutral se consideró entre -0.049 a +0.049. La línea punteada representa el límite inferior de la polaridad positiva (favorable para la inmunoterapia alérgeno-específica).

tema. Es decir, las publicaciones de inmunoterapia específica han ido disminuyendo, pero los sentimientos han sido más favorables, quizá debido a las diferentes opciones de posología y vías de administración disponibles en la actualidad.<sup>3,10</sup>

En los últimos años se han realizado diversos análisis de sentimientos acerca de vacunas contra COVID-19, varios de estos mediante el modelo VADER.<sup>11,12,13</sup> En el estudio de Liu y Liu reportó que en 92 días, 42.8% de los tweets mostraron un sentimiento positivo, 26.9% fueron neutrales y 30.3% negativos. Dicha investigación, que utilizó los mismos límites de polaridad, incluyó además un análisis temporal y geográfico.<sup>11</sup> El estudio de Monselise y colaboradores, en el que analizaron los sentimientos relacionados con la vacuna de COVID-19, asociado con un modelado (*topic modeling*) para

identificar los temas más discutidos; además de utilizar el modelo VADER para clasificar los *tweets*, los autores utilizaron el modelo BERT de minería de textos para clasificar los *tweets* según la emoción que producían, y encontraron que el 46.9% de los *tweets* fueron negativos, casi todos relacionados con miedo.<sup>12</sup>

Las opiniones y actitudes de pacientes y usuarios suelen obtenerse de encuestas y cuestionarios. Minar las redes sociales permite acceder a opiniones y creencias más sinceras y orgánicas, además de incluir a personas renuentes a llenar formatos. A pesar de ser tratamientos seguros y eficaces, la inmunoterapia, las vacunas y otras intervenciones pueden ser controvertidas, afectadas por infodemia, o perder el apego del paciente. El análisis de sentimiento es un abordaje no intrusivo que permite interrogar y evaluar la aceptación o rechazo de dichos tratamientos. Los médicos *influencers* y gobiernos con actividad en redes pueden contribuir a combatir prejuicios e inclinar la balanza en el debate público.

Hasta el momento no existe otro estudio que analice los sentimientos acerca de la inmunoterapia con alérgenos. En el área de inmunología y alergia, este abordaje se ha empleado para investigar actitudes de los pacientes hacia la dermatitis atópica y el asma. Nuestro estudio no incluyó el análisis geográfico, ni se centró en alguna área geográfica específica. La búsqueda de datos se llevó a cabo en idioma inglés, debido a la mayor disposición de información relacionada con el análisis de sentimiento. En futuras investigaciones se pretende efectuar un análisis geográfico en idioma español, con la intención de conocer el sentimiento del uso de inmunoterapia con alérgenos en países hispanohablantes, y su cambio a lo largo del tiempo en diversos lugares.

## CONCLUSIÓN

La media de polaridad acerca de la inmunoterapia con alérgenos en 11 años es neutral. Sin embargo, a lo largo de los años se observó un incremento en la polaridad hasta el año 2022, cuando la media de polaridad reflejó un sentimiento positivo. Aunque el sentimiento sea más positivo, la disminución de la cantidad de *tweets*, con el paso de los años, puede disminuir la discusión acerca de la inmunoterapia con alérgenos. Por todo esto, se recomienda a futuro mayor difusión de los efectos benéficos de la inmunoterapia con alérgenos y emprender más estudios enfocados en el análisis de sentimiento. Si bien el apego al tratamiento se asocia con el éxito de la inmunoterapia, es importante insistir en la educación de los pacientes, identificar las tendencias y oportunidades de comunicación, y promover la discusión y aceptación de tratamientos efectivos, para de esta forma tornarse benéfico y oportuno.

## Agradecimientos

A cada familia de los autores, a los Dres. Alejandro Tarango Cordova, Alyn María García Chi, Alexa Tarango García y Alfredo García Chi.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Financiamiento

El presente estudio se ha autofinanciado.

## REFERENCIAS

1. Brożek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (3): 466-476. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
2. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140 (4): 950-958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
3. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014; 7 (1): 6. DOI: 10.1186/1939-4551-7-6.
4. Egert-Schmidt A, Kolbe J, Mussler S, Thum-Oltmer S. Patients' compliance with different administration routes for allergen immunotherapy in Germany. *Patient Prefer Adherence.* 2014; 8: 1475-1481. DOI: 10.2147/PPA.S70326.
5. Gehrt F, Xu Q, Baiardini I, Canonica GW, et al. Adherence in allergen immunotherapy: Current situation and future implications. *Allergol Select.* 2022; 6: 276-284. DOI: 10.5414/ALX02318E.
6. Lyu JC, Han EL, Luli GK. COVID-19 Vaccine-Related Discussion on Twitter: Topic Modeling and Sentiment Analysis. *J Med Internet Res.* 2021; 23 (6): e24435. DOI: 10.2196/24435.
7. Alamoodi AH, Zaidan BB, Al-Masawa M, Taresh SM, et al. Multi-perspectives systematic review on the applications of sentiment analysis for vaccine hesitancy. *Comput Biol Med.* 2021; 139: 104957. DOI: 10.1016/j.compbimed.2021.104957.
8. Nandwani P, Verma R. A review on sentiment analysis and emotion detection from text. *Soc Netw Anal Min.* 2021; 11 (1): 81. DOI: 10.1007/s13278-021-00776-6.
9. Hutto CJ, Gilbert E. VADER: A Parsimonious Rule-Based Model for Sentiment Analysis of Social Media Text. *Proceedings of the International AAAI Conference on Web and Social Media.* 2014; 8 (1): 216-225. DOI: <https://doi.org/10.1609/icwsm.v8i1.14550>
10. Hoyte FC, Nelson HS. Recent advances in allergic rhinitis. *F1000Res.* 2018; 7: 1333. DOI: 0.12688/f1000research.15367.1.
11. Liu S, Liu J. Public attitudes toward COVID-19 vaccines on English-language Twitter: A sentiment analysis. *Vaccine.* 2021; 39: 5499-5505. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.08.058.
12. Monselise M, Chang CH, Ferreira G, Yang R, et al. Topics and sentiments of public concerns regarding COVID-19 vaccines: social media trend analysis. *J Med Internet Res.* 2021; 23 (10): e30765. DOI: 10.2196/30765.
13. Liew TM, Lee CS. Examining the Utility of Social Media in COVID-19 Vaccination: Unsupervised Learning of 672,133 Twitter Posts. *JMIR Public Health and Surveillance.* 2021; 7 (11): e29789. DOI: 10.2196/29789.

# Economic burden assessment for the management of asthma patients at Mexico's National Institute for Respiratory Diseases

## Evaluación de la carga económica para el tratamiento de pacientes con asma en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México

María del Carmen Cano-Salas<sup>1</sup>, José Luis Miguel-Reyes<sup>1</sup>, Karen Sánchez-Trejo<sup>2</sup>, Erika del Carmen López-Estrada<sup>1</sup>, Jorge Salas-Hernández<sup>1</sup>, Monserrat Evelia Arroyo-Rojas<sup>1</sup>, Mauricio Castañeda-Valdivia<sup>1</sup>, Monserrat Escobar-Preciado<sup>1</sup>, Silvia Guzmán-Vázquez<sup>2</sup>, Sergio Ricardo García-García<sup>2</sup>, Herman Soto-Molina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Ismael Cosío Villegas" of Mexico, Mexico City

<sup>2</sup> HS Pharmacoeconomic Research, Mexico City

Reception date: 06/30/2023

Acceptance date: 10/18/2023

Publication date: 02/01/2024

\*Correspondence: María del Carmen Cano Salas. Email: carmencano09@gmail.com; Luis Miguel Reyes. Email: jlmiguel@me.com

### Abstract

**Objective:** Determine the annual economic burden of the disease from an institutional perspective and based on GINA's recommended classification in a retrospective cohort of adults treated at Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) of Mexico City.

**Methods:** A retrospective, longitudinal observational study comprised by data from 247 female asthma patients, annual direct costs were estimated including: visits, laboratory tests, pharmacological treatment and management of crisis or exacerbations, to determine the annual burden of the disease from an institutional perspective and according to Global Initiative for Asthma classification.

**Results:** The average annual cost was \$43,813.92, which increased in relation to the need of inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists dosage increase. The average doctor's appointment cost was \$2,004.57, \$982.82 for crisis management and \$2,645.95 for laboratory testing. Pharmacological treatment represented the main economic burden with an annual average cost of \$38,180.58.

**Conclusions:** The results highlight an economic burden of asthma estimated at an annual cost per patient of \$43,813.92 MXN (SD=93,348.85) in the context of the third level of care in the Mexican public health system. The asthma severity and treatments such as biologics were the main factors that increased direct costs of care.

**Keywords:** Asthma; Burden of the disease; Costs; Economic burden.

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la carga económica anual del asma, desde una perspectiva institucional y con base en la clasificación recomendada por GINA, en una cohorte retrospectiva de adultos atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de México.

**Métodos:** Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo, llevado a cabo a partir de la información recabada de 247 pacientes femeninas con asma. Se estimaron los costos directos anuales: visitas, pruebas de laboratorio, tratamiento farmacológico y de las crisis o exacerbaciones, para determinar la carga anual de la enfermedad desde una perspectiva institucional, y según la clasificación de la Iniciativa Global para el Asma.

**Resultados:** El costo promedio anual fue de \$43,813.92, que aumentó en relación con la necesidad de aumento de dosis de corticoides inhalados y beta-agonistas de acción prolongada. El costo promedio de la consulta médica fue de \$2004.57, \$982.82 por gestión de crisis y \$2645.95 por pruebas de laboratorio. El tratamiento farmacológico representó la principal carga económica, con un costo promedio anual de \$38,180.58.

**Conclusiones:** Los resultados resaltan una carga económica del asma estimada en un costo anual por paciente de \$43,813.92 MXN (DE=93,348.85), en el contexto del tercer nivel de atención en el sistema de salud público mexicano. La gravedad del asma, los tratamientos y los biológicos fueron los principales factores que aumentaron los costos directos de la atención.

**Palabras clave:** Asma; Carga de la enfermedad; Costos; Carga económica.



## INTRODUCTION

Asthma is one of the main non transmissible diseases that affects both children and adults. It's been estimated that in 2019, a total of 262 million people were affected by it and caused 461 deaths worldwide.<sup>1</sup> Other assessments have estimated the costs associated with the disease are now superior to the spending on tuberculosis and HIV/AIDS combined. The burden of the disease affects the health system in terms of direct costs through increases of both hospitalizations and treatment costs; as well as indirect costs such as school and work absences.<sup>2</sup>

Despite pharmacologic advances and the constant update of international guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of asthma; it remains a relevant disease worldwide with a complex and challenging treatment, where strategies focused on better health results are heterogenous, especially in developing countries.<sup>3</sup>

Asthma is at the top of twenty disease causes in Mexico, with 254,713 new cases reported in 2019 according to the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, asthma prevalence ranged between 5 and 14% in 6 Mexican cities with varied geographic conditions.<sup>4,5</sup>

Current recommendations by the Global Initiative for Asthma (GINA) divide treatment in five steps according to patient requirements, starting with inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting beta agonists (LABA), such as low-dose formoterol, that may require adjustments to higher maintenance dosages.<sup>6</sup>

Clinical trials and observational studies usually describe patients with mild, moderate, or severe asthma in relation to the prescribed treatment, classifying mild asthma as patients treated with steps 1 or 2; moderate for those in steps 3 and 4 and finally; moderate to severe asthma for patients that require steps 4 or 5.<sup>6</sup>

GINA guidelines do not recommend this approach, as it is based on the assumption that patients received adequate management and that those that are prescribed more intense treatment, received said management due to an underlying and more severe disease. Additionally, this method may cause confusion since asthma is a chronic disease and recommended treatment may vary overtime.<sup>6</sup>

Taking this into consideration, the present study classified patients in accordance with the 2021 GINA guidelines, based on relevant maintenance treatment and avoiding severity evaluation based on treatment prescription.<sup>6</sup>

The lack of control in these patients increases disability, generating a high burden of the disease, not only for them but also for the public health institutions where they received attention.<sup>7</sup> A previous study has reported that the direct costs in patients with asthma are generated mainly by hospitalizations and emergency services use.<sup>8</sup>

In Mexico, there is no current information on the costs of care for these patients. However, a study from 2007 estimated that the burden of asthma disease, derived from direct medical costs is between \$3,700 and \$4,500 MXN,<sup>7</sup> while other from 2014 reported that the annual cost per patient ranged between \$1,170 in controlled patients reaching up to \$13,648 in uncontrolled patients.<sup>8</sup>

The Latin America Asthma Insights and Management (LA AIM) survey reported in 2014 is the precedent for resource utilization for asthma care and estimation of health outcomes. It confirmed that poorly controlled asthma generates a significant cost burden, however, Mexico's collaboration of controlled patients was 9%, additionally local information is required to estimate more accurately<sup>10,11</sup>, in Latin American countries.

The main objective of the present study was to determine the annual economic burden of the disease from an institutional perspective and based on GINA's recommended classification in a retrospective cohort of adults diagnosed with asthma and treated at Mexico's National Institute for Respiratory Diseases (INER for the Spanish acronym).

## METHODS

### Patients

A retrospective, longitudinal observational study was performed on data from an institutional program focused on the analysis of women's health in Mexico. Female patients were included, aged 18 years or older, diagnosed with asthma, with or without comorbidities, who were under follow-up for a minimum period of one year at the National Institute of Respiratory Diseases (INER) during the period from 2015 to 2021. Data were excluded from patients who missed two or more of their quarterly scheduled visits as well as those patients who did not have at least 80% of information required for the estimation of resources.

Variables included socio-demographic data, clinical outcomes related to the disease and asthma control through the Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire, Quality of Life data through the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) and the use of treatment resources, outpatient visits, admission to the emergency, intensive care units and laboratory testing. All data was obtained from clinical files entries for each outpatient visit during the first year of follow-up.

### Classification

Study population was divided according to the preferred controller treatment to prevent exacerbations and control symptoms that were prescribed the longest during the year of follow-up. According to this, patients were assigned to one of three groups: Step 3: treated with a low dose of ICS-LABA; step 4; treated with medium dose of ICS-LABA and step 5 for those treated with a high dose ICS-LABA.

### Cost analysis

The burden of the disease was determined from an institutional perspective through annual direct medical costs including outpatient visits, laboratory studies, pharmacologic treatment and management of crisis or exacerbations, (using unitary costs provided by INER for 2020) and reported in Mexican pesos (MXN). **Table 1**

Outpatient visits costs include the costs of first time and subsequent visits at INER, laboratory studies included those directly related to the disease, such as spirometry and determination of fractional exhaled nitric oxide (FeNO).

**Table 1.** Unitary costs for medical services at INER for 2020 in Mexican Pesos.

Service	Cost MXN 2020
Specialist outpatient visit	\$472.00
Crisis management	
Outpatient visit	\$472.00
Emergency admission**	\$3,258.00
Hospitalization*	\$36,823.00
Laboratory Studies	
Spirometry	\$471.00
FeNO: determination of fractional exhaled nitric oxide	\$1,363.00

Costs are expressed in Mexican Pesos (MXN) for 2020. \*The cost for hospitalization was estimated as the product of one day of hospitalization and the average of days required for an asthma patient (\$5,665.00 x 6.5). Unitary costs were provided by INER\*\* Emergency admission cost was obtained from Mexico's Official National Diary.<sup>9</sup>

For treatment costs considerations we included pharmacologic treatment such as ICS, LABA, LAMA (long acting muscarinic or anticholinergics) prescribed as maintenance medication, anti-leukotrienes, theophylline, and biologic treatments. The total amount of required medication for each patient was estimated based on the prescribed daily dose prescribed each visit. Rescue medication was not considered as it was impossible to estimate dosages and costs. Exacerbation or crisis management included outpatient visits, emergency admission, hospitalization, and intensive care unit admission.

Total cost for each concept was estimated by multiplying unitary costs by the amount of resource required.

### Statistical analysis

Quantitative variables were expressed through dispersion measurements: average and standard deviation (SD). Categorical variables were expressed through number of patients and percentages. Variables were compared among groups, for continuous quantitative variables with normal distribution, a one-way ANOVA test was performed and for those with a non-normal distribution, we used a non-parametric Kruskal–Wallis's test. For categorical variables, Pearson's Chi square test or Fisher's exact test was used in cases where the frequency in any cell of the contingency table was below 5.

A multivariate analysis was performed to analyze factors affecting the annual total cost. We considered basal characteristics that could have a potential effect on the cost, considering those that were statistically significant during

our univariate analysis. We used a generalized linear model with a gamma distribution and a logarithmic link function, this model was considered adequate for cost analysis due to the fact that it takes into consideration that these analyses have a right-skewed distribution bias.<sup>11</sup>

The analysis was performed through the R programming language version 4.0.5. We considered a level of confidence of 0.05 for the entire analysis.

### Ethics approval and consent to participate

The present study was a retrospective analysis that posed no clinical risks or risk on the identity of the patients, requiring no ethical committee review or written informed consent.

## RESULTS

### Analysis of sociodemographic and clinical characteristics of the population

A total of 247 female patients were included in the analysis, of which 20.2% (n=50) was classified to the low-dose ICS-LABA group, 71.7% (n=177) to the medium dose group and 8.1% (n=20) to the high dose group. Average age was 52.5 years (SD=±14.79), 87.8% of patients classified to a low or average socioeconomic level, 72.5% were homemakers and the group of high dose patients was the one with a larger proportion of working women (40%, p=0.037). The most common comorbidity was allergic rhinitis (45.3%), followed by Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in 34.1% of patients and the only comorbidity with statistically significant difference amongst groups was atopic dermatitis, with 1.2%, where the high-dose ICS-LABA group had the highest incidence (5.3%). Only 0.8% of patients declared themselves as smokers during the follow-up period and 17.3% had a history of smoking, with an average of 14.2 years since they quit smoking. **Table 2**

The average time elapsed since diagnosis was 14.5 years (SD=±12.2), with the longest time lapsed in the high-dose group (19.55 (SD=±15.31), p=0.010). Spirometry results indicate a statistically significant difference amongst groups with greater pulmonary function deterioration in patients who require larger ICS-LABA doses. 46% of patients had their activities limited, with a larger proportion amongst the high-dose group (64.7%, p=0.008). The average number of exacerbations in the last year was 0.67 (SD=±1.23), the increase in relation with the need to increase dosage to control symptoms (p=0.012). The ACQ test showed that 54.3% of patients were uncontrolled, with an increase of uncontrolled patients in parallel to ICS-LABA dose increase. As for quality of life, a higher dose of ICS-LABA correlated with a worsening of the activity area (p=0.037) and overall AQLQ score (p=0.046). **Table 3**

### Use of resources

As seen on table 4, patients attended an average of 4.25 (SD=1.09) specialist appointments throughout the year, and where a spirometry test was performed. 34.4% of patients received a FeNO test with an average of 0.47 (SD=0.84) tests a year. 36% of patients had at least one crisis during the year and the most common management setting, in 32.4% of cases was through outpatient visit. 6.9% of patients required admission through emergen-

**Table 2.** Basal sociodemographic characteristics by treatment group.

Variable	Total (n=247)	Low-dose ICS-LABA (n=50)	Medium- dose ICS- LABA (n=177)	High-dose ICS-LABA (n=20)	p-value
Age average (SD)	52.56 (±14.79)	52.70 (±14.70)	53.04 (±14.47)	47.98 (±17.56)	0.461
Weight average (SD)	67.49 (±13.48)	64.04 (±12.22)	68.66 (±13.70)	65.75 (±13.46)	0.087
Size average (SD)	152.45 (±7.28)	151.14 (±7.62)	152.61 (±6.98)	154.35 (±8.83)	0.217
Body Mass Index average (SD)	29.05 (±5.51)	28.01 (±4.76)	29.51 (±5.70)	27.62 (±5.25)	0.224
<b>Socioeconomic level n (%)</b>					<b>0.161</b>
Low	109 (44.3)	26 (52.0)	79 (44.9)	4 (20.0)	
Medium	107 (43.5)	19 (38.0)	75 (42.6)	13 (65.0)	
High	30 (12.2)	5 (10.0)	22 (12.5)	3 (15.0)	
<b>Occupation n (%)</b>					<b>0.037</b>
Homemaker	179 (72.5)	35 (70.0)	134 (75.7)	10 (50.0)	
Workforce	63 (25.5)	14 (28.0)	41 (23.2)	8 (40.0)	
Student	4 (1.6)	1 (2.0)	1 (0.6)	2 (10.0)	
None	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	
Own pet with his n (%)	136 (55.1)	30 (60.0)	100 (56.5)	6 (30.0)	0.065
<b>Comorbidities</b>					
Allergic rhinitis n (%)	112 (45.3)	25 (50.0)	74 (41.8)	13 (65.0)	0.110
Gastroesophageal reflux disease n (%)	84 (34.1)	13 (26.0)	64 (36.2)	7 (36.8)	0.404
Hypertension n (%)	38 (15.4)	8 (16.0)	26 (14.7)	4 (20.0)	0.698
Type 2 diabetes n (%)	25 (10.1)	6 (12.0)	17 (9.6)	2 (10.0)	0.827
SAMTER syndrome n (%)	10 (4.0)	2 (4.0)	7 (4.0)	1 (5.0)	0.871
Atopic dermatitis n (%)	3 (1.2)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	<b>0.021</b>

...continuation table 2.

Variable	Total (n=247)	Low-dose ICS-LABA (n=50)	Medium-dose ICS-LABA (n=177)	High-dose ICS-LABA (n=20)	p-value
<b>Clinical variables</b>					
Smokes n (%)	2 (0.8)	1 (2.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0.487
Used to smoke n (%)	42 (17.3)	9 (19.1)	30 (16.9)	3 (15.8)	0.957
Time since they stopped smoking	14.24 (±10.91)	12.76 (±15.24)	14.67 (±10.07)	14.33 (±5.13)	0.376
Wood smoke exposure average (SD)	5 (±2.0)	3 (±6.0)	1 (±0.6)	1 (±5.0)	<b>0.026</b>
Years since diagnosis average (SD)	14.55 (±12.18)	11.16 (10.70)	14.94 (12.00)	19.55 (15.31)	<b>0.010</b>
Total Immunoglobulin E (IgE) average (SD)	217.15 (±327.41)	225.33 (±251.81)	203.57 (±339.06)	374.39 (±312.73)	<b>0.015</b>

n: number of patients, SD: Standard deviation, Kg: Kilograms, cm: centimeters.

cy services, with the largest proportion within the high-dose ICS-LABA patients (30%, p=0.001). 100% of patients received pharmacologic treatment. The proportion of patients that required theophylline and LAMA increased in relation with the need to increase dosage to reach symptom control (p=0.001, p<0.001). 40% of patients in the high-dose ICS-LABA group received biologic treatment. **Table 4**

### Costs

The average annual cost was \$43,813.92 (SD=93,348.85), which increased in relation to the need to increase the ICS-LABA dose (p<0.001). The average cost for outpatient visits was \$2,004.57 (SD=514.18), \$982.82 (SD=4,608.77) for crisis management and \$2,645.95 (1,246.73) for laboratory testing; none of these had a statistically significant difference amongst groups. Pharmacologic treatment represented the greatest economic burden with an annual average of \$38,180.58 (SD=92,490.68), ranging from \$17,562.06 (SD=21,060.76) for the low-dose group to \$196,211.35 (SD=\$282,684.53) in the high-dose group (p<0.001), where the rise in costs was derived from the inclusion of biologic, which had an average cost of \$169,675.80 (SD=284,460.42). **Table 5**

### Factors affecting costs

The results of the multivariate analysis showed that age, socioeconomic level, the presence of allergic rhinitis and asthma control expressed by the ACQ score, do not have a statistically significant effect on the annual cost of management. Some spirometry variables had statistical significance, finding that as lung function worsens, costs are

increased. Lastly, there was an increase in costs related to the need of higher ICS-LABA doses. Therefore, we can conclude that as asthma severity is associated with an increase of the total annual management cost of the disease. **Table 6**

## DISCUSSION

The present study was set up to quantify the economic burden of asthma at INER, in Mexico City. We used annual direct costs including outpatient visits, admissions to emergency services and intensive care units, laboratory testing, pharmacologic treatment and management of exacerbations or crisis.

The average annual management cost was \$43,813.92 (SD=93,348.85), where pharmacologic treatment represented the largest burden with an annual cost of \$38,180.58 (SD=92,490.68), our findings coincide with several studies report the main direct costs spending are those associated with hospitalization or medication and highlight that these two alone, represent a larger economic burden than indirect costs.<sup>12</sup>

The results by treatment groups based on ICS-LABA doses reflect that patients who required higher doses are those with a longer time since diagnosis, poorer lung function and patients who are uncontrolled despite receiving adequate treatment; considering these characteristics, they could be classified as "difficult to treat" patients with severe asthma based on GINA definitions.<sup>6</sup> The present study showed a statistically significant correlation between an increase in management costs and decreased pulmonary function as well as an increased cost based on ICS-LABA dosage.



**Table 3.** Clinical and quality of life characteristics by treatment group.

Variable	Total (n=247)	Low-dose ICS-LABA (n=50)	Medium-dose ICS-LABA (n=177)	High-dose ICS-LABA (n=20)	p-value
<b>Spirometry</b>					
FEV1/FVC preBD % average (SD)	87.67 (±11.46)	92.34 (±10.01)	87.31 (±10.17)	79.25 (±18.76)	<b>&lt;0.001</b>
FEV1 pre % average (SD)	66.96 (±20.08)	81.92 (±19.07)	63.82 (±18.78)	57.25 (±15.29)	<b>&lt;0.001</b>
FEV1 postBD % average (SD)	79.80 (±19.01)	90.96 (±14.82)	78.23 (±18.56)	65.75 (±18.97)	<b>&lt;0.001</b>
<b>FeNO</b>					
FeNO average (SD)	35.16 (±31.60)	35.85 (±42.88)	35.81 (±30.12)	26.95 (±20.09)	0.668
FeNO high average (SD)	18 (22.2)	2 (15.4)	15 (24.2)	1 (16.7)	0.891
<b>Asthma control</b>					
Limits activity n (%)	99 (46.7)	14 (28.6)	74 (50.7)	11 (64.7)	<b>0.008</b>
Use of rescue medication (days a month) average (SD)	5.42 (±8.59)	5.43 (±9.00)	5.16 (±8.17)	7.59 (±10.90)	0.986
Exacerbations in the last year media (SD)	0.67 (±1.23)	0.27 (±0.64)	0.75 (±1.30)	1.05 (±1.51)	<b>0.012</b>
<b>ACT n (%)</b>					0.128
Uncontrolled	159 (64.9)	27 (54.0)	118 (66.7)	14 (77.8)	
Controlled	86 (35.1)	23 (46.0)	59 (33.3)	4 (22.2)	
<b>ACQ n (%)</b>					0.001
Uncontrolled	134 (54.3)	17 (34.0)	101 (57.1)	16 (80.0)	
Controlled	113 (45.7)	33 (66.0)	76 (42.9)	4 (20.0)	
<b>Quality of life</b>					
AQLQ symptoms average (SD)	61.53 (±16.50)	66.10 (±14.97)	60.61 (±16.89)	57.63 (±15.14)	0.050
AQLQ activities average (SD)	53.24 (±14.15)	57.82 (±12.82)	52.22 (±14.14)	50.26 (±15.70)	<b>0.037</b>
AQLQ total average (SD)	152.66 (±41.43)	165.04 (±38.26)	149.82 (±41.76)	145.32 (±42.16)	<b>0.046</b>

AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire, ACT: Asthma Control Test, ACQ; Asthma Control Questionnaire, FeNO: Fractional exhaled nitric oxide, FEV: Forced Expiratory Volume in one second; FVC: Forced Vital Capacity, BD: Bronchodilator, n: number of patients SD: Standard deviation.

**Table 4.** Use of resources by treatment group.

Variable	Total (n=247)	Low-dose ICS-LABA (n=50)	Medium-dose ICS-LABA (n=177)	High-dose ICS-LABA (n=20)	p-value
<b>Specialist consultation n (%)</b>	247 (100)	50 (100)	177 (100)	20 (100)	
Average (SD)	4.25 (±1.09)	4.20 (±0.57)	4.18 (±0.93)	5.00 (±2.41)	0.603
<b>Laboratory tests n (%)</b>					
Spirometry	247 (100)	50 (100)	177 (100)	20 (100)	
Average (SD)	4.25 (±1.09)	4.20 (±0.57)	4.18 (±0.93)	5.00 (±2.41)	0.603
FeNO	85 (34.4)	14 (28.0)	64 (36.2)	7 (35.0)	0.562
Average (SD)	0.47 (±0.84)	0.30 ± (0.51)	0.46 (±0.72)	1.00 (±1.78)	0.380
Total	247 (100)	50 (100)	177 (100)	20 (100)	
Average (SD)	4.72 (±1.37)	4.50 (±0.74)	4.64 (±1.11)	6.00 (±3.09)	0.280
<b>Crisis management n (%)</b>					
Outpatient visit	80 (32.4)	15 (30.0)	58 (32.8)	7 (35.0)	0.903
Average (SD)	0.35 (±0.53)	0.34 (±0.56)	0.36 (±0.54)	0.35 (±0.49)	0.942
Emergency services	17 (6.9)	4 (8.0)	7 (4.0)	6 (30.0)	<b>0.001</b>
Average (SD)	0.11 (±0.54)	0.10 (±0.36)	0.05 (±0.23)	0.75 (±1.59)	<b>&lt;0.001</b>
Hospitalization	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (5.0)	0.320
Average (SD)	0.01 (±0.11)	0.00 (±0.00)	0.01 (±0.11)	0.05 (±0.22)	0.223
Total	89 (36.0)	18 (36.0)	61 (34.5)	10 (50.0)	0.390
Average (SD)	0.48 (±0.82)	0.44 (±0.67)	0.41 (±0.63)	1.15 (±1.79)	0.160

...continuation table 4.

Variable	Total (n=247)	Low-dose ICS-LABA (n=50)	Medium-dose ICS-LABA (n=177)	High-dose ICS-LABA (n=20)	p-value
<b>Pharmacologic treatment n (%)</b>					
Theophylline	19 (7.7)	0 (0.0)	13 (7.3)	6 (30.0)	<b>0.001</b>
Antileukotrienes	160 (64.8)	20 (40.0)	126 (71.2)	14 (70.0)	<b>&lt;0.001</b>
ICS-LABA	247 (100)	50 (100)	177 (100)	20 (100)	
LAMA	32 (13.0)	1 (2.0)	19 (10.7)	12 (60.0)	<b>&lt;0.001</b>
Biologics	8 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (40.0)	<b>&lt;0.001</b>
Total	247 (100)	50 (100)	177 (100)	20 (100)	

Relative frequency and average were estimated using the number of patients as denominator.

FeNO: Fractional exhaled nitric oxide. ICS: Inhaled corticosteroids LABA: long-acting beta agonists. LAMA: Long acting antimuscarinic or anticholinergics, n: number of patients SD: Standard deviation.

**Table 5.** Annual costs by treatment group.

Variable	Total (n=247)	Low-dose ICS-LABA (n=50)	Medium-dose ICS-LABA (n=177)	High-dose ICS-LABA (n=20)	p-value
<b>Specialist consultation</b>	\$2,004.57 (±514.18)	\$1,982.40 (±269.71)	\$1,970.67 (±440.90)	\$2,360.00 (±1,135.69)	0.603
<b>Crisis management</b>					
Outpatient visit	\$166.25 (±252.42)	\$160.48 (±263.06)	\$168.00 (±253.02)	\$165.20 (±230.98)	0.942
Emergency services	\$369.33 (±1,772.66)	\$325.80 (±1,186.61)	\$147.25 (±762.43)	\$2,443.50 (±5,164.89)	<b>&lt;0.001</b>
Hospitalization	\$447.24 (±4,041.59)	\$0.00 (±0.00)	\$416.07 (±3,903.05)	\$1841.12 (±8,233.76)	0.223
Total	\$982.82 (±4,608.77)	\$486.28 (±1,223.15)	\$731.33 (±4,151.04)	\$4449.82 (±9,881.70)	0.121
<b>Laboratory studies</b>					
Spirometry	\$2,000.32 (±513.09)	\$1,978.20 (±269.14)	\$1,966.49 (±439.97)	\$2,355.00 (±1,133.29)	0.603
FeNO	\$645.63 (±1,138.31)	\$408.90 (±688.42)	\$631.45 (±985.51)	\$1,363.00 (±2,422.11)	0.380
Total	\$2,645.95 (±1246.73)	\$2,387.10 (±721.22)	\$2,597.94 (±1,029.58)	\$3,718.00 (±2,748.90)	0.270

...continuation table 5.

Variable	Total (n=247)	Low-dose ICS-LABA (n=50)	Medium-dose ICS-LABA (n=177)	High-dose ICS-LABA (n=20)	p-value
<b>Pharmacologic treatment</b>					
Theophylline	\$223.27 (±972.47)	\$0.00 (±0.00)	\$172.28 (±731.20)	\$1,232.70 (±2,462.46)	<0.001
Antileukotrienes	\$6,397.67 (±5,999.96)	\$3,023.74 (±4,819.21)	\$7,209.51 (±5,935.99)	\$7,647.75 (±6,485.87)	<0.001
ICS-LABA	\$17,673.25 (±11,307.40)	\$14,498.88 (±18)	\$18,686.93 (±8,357.23)	\$16,638.05 (±8,339.64)	<0.001
LAMA	\$147.46 (±771.17)	\$39.44 (±278.86)	\$79.71 (±309.10)	\$1,017 (±2,396.83)	<0.001
Biologics	\$13,738.93 (±91656.20)	\$0.00 (±0.00)	\$0.00 (±0.00)	\$169,675.80 (±28,4460.42)	<0.001
Total	\$38,180.58 (±92,490.68)	\$17,562.06 (±21,060.76)	\$26,148.44 (±10,119.59)	\$196,211.35 (±282,684.53)	<0.001
<b>Total</b>	<b>\$43,813.92</b> <b>(±93,348.85)</b>	<b>\$22,417.84</b> <b>(±21,186.59)</b>	<b>\$31,448.37</b> <b>(±11,484.10)</b>	<b>\$206,739.18</b> <b>(±282,618.64)</b>	<b>&lt;0.001</b>

Relative frequency and average were estimated using the number of patients as denominator.

FeNO: Fractional exhaled nitric oxide. ICS: Inhaled corticosteroids LABA: Long-acting Beta agonist. LAMA: Long acting antimuscarinic or anticholinergics, n: number of patients SD: Standard deviation

**Table 6.** Multivariate analysis for total annual costs

Variable	Coefficient	Standard Error	p-value
Intercept	127,834	2.681	< 0.001
Age	1.001	1.003	0.734
Socioeconomic level (reference: 1)			
2	1.067	1.087	0.437
3	1.286	1.136	0.051
Allergic rhinitis	1.15	1.086	0.085
Spirometry			
FEV1/FVC prebd %	0.952	1.019	<b>0.009</b>
FEV1 pre %	1.003	1.003	0.376

...continuation table 6.

Variable	Coefficient	Standard Error	p-value
FVC prebd %	0.986	1.011	0.213
PEF prebd	1.022	1.032	0.487
<b>Rel FEV1/FVC post</b>	1.027	1.020	0.191
FEV1 postbd %	1.012	1.012	0.318
FEV1 change %	0.963	1.015	<b>0.015</b>
FVC change %	1.037	1.018	<b>0.037</b>
ACQ	1.079	1.050	0.121
Treatment Group (reference: low-dose ICS-LABA)			
Medium-dose ICS-LABA	1.329	1.109	<b>0.006</b>
High-dose ICS-LABA	5.639	1.189	<b>&lt; 0.001</b>

Coefficients and standard errors are expressed exponentially this represents the ratio of cost increment per increase unit in continuous variables or the ratio of cost increment to the reference value in categorical variables.

FEV: Forced Expiratory Volume in one second; FVC: Forced Vital Capacity, PEF: Peak Expiratory Flow.

Amongst patients in the high-dose ICS-LABA group, the cost increased mainly in relation to pharmacologic treatment, more specifically, the inclusion of complementary treatment, mainly biologics, due to their high cost and the fact that they are currently only indicated for patients with severe asthma. In the analyzed cohort, 8% of patients were classified in the severe asthma group (high-dose ICS-LABA), yet they concentrated 38.2% of the total annual management cost, highlighting the importance of an analysis on the use of biologics, which comprised 82% of the annual management cost in this patient group and 86% of their pharmacologic treatment cost. Two studies performed in Spain in 2015 and 2016 on the introduction of the biologic treatment omalizumab for severe asthma have reported that this introduction can actually help reduce both direct and indirect costs with similar results on their Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER), as well as the estimation of avoided exacerbations and their estimation of an increase of 3 points on the ACT test,<sup>13,14</sup> pointing towards an economic benefit in the proper use of these therapeutic options when administered based on the current recommendations to guarantee their use exclusively on the population who would benefit from the inclusion and to obtain the described budgetary benefits.

INER is a third level hospital with over 200 beds that focuses primarily on the treatment of patients with respiratory conditions, it provides medical attention to the public in general with over 3000 first time outpatient visits a year in the pulmonology department.<sup>15,16</sup>

In 2005, asthma represented 43% of the outpatient visits motives at INER, where a lower percentage included those referred to the emergency services, where patients are derived for crisis management, and an even lower portion is comprised by patients referred by their first-contact clinic physician.<sup>15,16</sup>

In 2018, INER reported that 14,783 of the visits to their outpatient clinic, emergency services and hospitalizations were related to the ten main respiratory conditions, with asthma leading the list with a total of 4,058 patients.<sup>17</sup> If we correlate these numbers with our findings, where the annual average cost of management for each asthma patient was \$43,813.92, this would signify a spending of \$177,796,887.36, which would represent 9.2% of the total annual budget for INER for 2022.<sup>17</sup>

This estimation represents an analysis on the behavior and budget allocation of a third level hospital such as INER, therefore it does not reflect the budget and management patterns in different institutions and care levels that comprise the Mexican health system, however it does open the possibility for comparative analysis in other scenarios. However, due to the volume and variability in severity of the cases analyzed, the results presented here do represent valuable information for the landscape of asthma management in Mexico.

Amongst limitations, we must mention the retrospective nature of the present study as well as the fact that data was obtained from clinical records and the record-keeping errors this could imply. The present study is also an analysis that



only considers direct costs of the disease, so results and conclusions do not consider the effects of indirect costs. We did find that quality of life was decreased as dosage increased, therefore we may speak of a disease that affects different aspects of a patient's life, and an analysis of the economic effects of asthma in indirect costs such as the time invested in seeking treatment, transfers and economic loss associated with work and school absenteeism would provide a broader landscape on the real burden of the disease.

Additionally, the present study only includes female patients, due to the nature of the selected database which originated as part of an institutional program focused on health care provision for women in Mexico. Asthma prevalence, its severity, number of exacerbations, hospitalizations and mortality are higher in the female population, even if emergency services visits and hospitalizations in pediatric patients are more frequent in male patients.<sup>18</sup> The causes of this difference in health outcomes for asthma patients is still being studied, however, a relationship between immunologic and hormonal factors has been established. Other differences in management and outcomes related to gender can be found in symptom perception and treatment adherence, where asthmatic women present more severe forms of the disease and use health services more frequently and they are more likely to carry their rescue inhaler with them versus men (61 vs 30%) and more male patients visit the emergency services because they ran out of their medication.<sup>18</sup>

## CONCLUSIONS

The annual average total direct medical cost per patient was estimated at \$43,813.92 MXN (DE=93,348.85), which corresponds to 9.18% of the INER budget in 2022. The present analysis showed that asthma severity and the use of complementary treatment through biologics, were the main relevant factors in the increase of direct treatment costs. Our results reflect a large economic burden for asthma within the context of the third level of care in the public health system in Mexico.

## Acknowledgements

The review and publication of this article was financed by AstraZeneca México.

## Consent for publication

All authors have read and approved the present manuscript and are in agreement of its publication.

## Availability of data and materials

All generated data and analysis performed for the present study is included in the manuscript. The database is available through the corresponding author based on reasonable requests.

## Competing interests

MCCS, ECLE, JSH, ECLE, MEAR, MCV, MEP, KST, SGV, declare no conflict of interest for the present study. SGV, HSM and SRGG declare a paid work relationship with HS Pharmacoeconomic Research.

JMLR. Consultant and Speaker: Astra Zeneca, Glaxo Smith Klein, Boehringer Ingelheim y Sanofi. Speaker: Bayer.

## Funding







The present study was funded by AstraZeneca.

## REFERENCES

- World Health Organization Asthma Fact Sheet. <https://www.who.int>. [Online]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
- Del-Río-Navarro B, Berber A, Reyes-Noriega N, Navarrete-Rodríguez E, et al. Global Asthma Network Phase I study in Mexico: prevalence of asthma symptoms, risk factors and altitude associations-a cross-sectional study. *BMJ Open Respir Res.* 2020; 7 (1): e000658.
- Flórez-Tanus Á, Parra D, Zakzuk J, Caraballo L, Alvis-Guzmán N. Health care costs and resource utilization for different asthma severity stages in Colombia: a claims data analysis. *World Allergy Organ J* 2018; 11 (1).
- Mexico's Health Department. Morbidity Yearbook 1984 - 2019. 2021 [https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/morbilidad\\_nacional.html](https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/morbilidad_nacional.html).
- Ocampo J GRSJ. Prevalence of asthma in Latin America. Critical look at ISAAC and other studies. *Rev Alerg Mex.* 2017; 64 (2): 188-197.
- Global Initiative for Asthma. 2021 <https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/>.
- Secretaría de Salud. Specific Action Program for Chronic Respiratory Diseases. <http://www.gob.mx>. [Online]. 2022. <http://www.gob.mx/salud/cenaprece>
- Gallardo-Martínez G, Arias-Crus A, González Díaz S, Galindo-Rodríguez G. Derived costs of medical care for asthma in a group of children from the Northeast of Mexico. *Rev Alergia Méx* 2007; 54 (3).
- AGREEMENT number ACDO.AS3.HCT.301120/310.PDF dictated by the H. Technical Council on their ordinary session on November 30<sup>th</sup> of 2020, related to the approval of Unitary Costs by Level updated to the year 2021. Official Federation Diary.
- Janson C, Lisspers K, Stållberg B, Johansson G, et al. Health care resource utilization and cost for asthma patients regularly treated with oral corticosteroids - a Swedish observational cohort study (PACEHR). *Respir Res* 2018; 19 (1): 168.
- Glick, Henry A. and others, Economic Evaluation in Clinical Trials, 2 edn, Handbooks in Health Economic Evaluation (Oxford, 2014; online edn, Oxford Academic, 1 Oct. 2014), <https://doi.org/10.1093/med/9780199685028.001.0001>
- Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med.* 2009; 19 (9): 24.
- Martínez-Moragón E, Climent M, Chiner E, Fernández-Aracil C, et al. Effectiveness and pharmacoeconomic analysis of severe asthma treated with omalizumab in the clinical practice. *Farm Hosp* 2019; 43: 101-9.
- Entrenas-Costa LM, Casas-Maldonado F, Soto-Campos JG, Padilla-Galo A, et al. Economic Impact and Clinical Outcomes of Omalizumab Add-On Therapy for Patients with Severe Persistent Asthma: A Real-World Study. *Pharmacoecon Open* 2019; 3: 333-42.
- Fernández-Vega M, Vargas Mario H, Regalado-Pineda J, Chapela-Mendoza R, et al. Characteristics of the Mexican asthma patient in outpatient clinics. *Rev invest Clín* 2005; 57 (4): 513-521.
- National Institute for Respiratory Diseases. Budget Reports. [http://iner.salud.gob.mx/interna/armonizacioncontable\\_informacionpresupuestal.html](http://iner.salud.gob.mx/interna/armonizacioncontable_informacionpresupuestal.html).
- Mexico's Superior Audit Department. Performance of Mexico's National Institute of Respiratory Diseases Ismael Cosío Villegas. Performance audit 2018-1-12NCD-07-1590-2019. 1590-DS. [https://www.asf.gob.mx/Trans/Informes/IR2020c/Documentos/Auditorias/2020\\_0248\\_a.pdf](https://www.asf.gob.mx/Trans/Informes/IR2020c/Documentos/Auditorias/2020_0248_a.pdf)
- Zein JG, Erzurum SC. Asthma is Different in Women. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15 (6): 28.

# Enfermedad post-COVID-19 en una cohorte de niños y adolescentes: prevalencia y factores de riesgo

## Post-COVID-19 condition in children and adolescents from a cohort: prevalence and risk factors

Sergio Iván Assia-Robles<sup>1</sup> , María del Rocío Hernández-Morales<sup>2</sup> , Eleazar Mancilla-Hernández<sup>3</sup> , Diana Paola López-Méndez<sup>1</sup> , Samara Nazarala-Sanchez<sup>2</sup> , Sandra Aidée González-Hidalgo<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Ángeles, Puebla, México

<sup>2</sup> Centro de Inmunología Clínica y Alergia, Hospital Ángeles, Puebla, México

<sup>3</sup> Centro de Investigación en el Área de la Salud, Puebla, México

Fecha de recepción: 30/08/2023

Fecha de aceptación: 14/10/2023

Fecha de publicación: 01/02/2024

\*Correspondencia: Sergio Iván Assia Robles. Email: [ciaic.puebla@gmail.com](mailto:ciaic.puebla@gmail.com)

## Resumen

**Objetivo:** Determinar la prevalencia y factores de riesgo de la enfermedad post-COVID-19 en una cohorte de niños y adolescentes de Puebla, México.

**Métodos:** Estudio de cohorte, observacional y analítico. Para el análisis estadístico se estimaron: porcentajes, frecuencias, promedios; razón de mo-dios, prueba de  $\chi^2$  y regresión logística binaria múltiple. Se utilizó el programa Statistical Package, for the Social Sciences 23.

**Resultados:** La prevalencia de enfermedad post-COVID-19 fue de 14.8% de 175 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 26 padecieron la enfermedad post-COVID-19; la edad promedio fue de 5.9 años (DE: 5.05). La distribución por género fue: 27% hombres y 73% mujeres. Los síntomas más frecuentes fueron: fatiga, rinorrea, dolor muscular y disnea. Los síntomas asociados con enfermedad post-COVID-19 incluyeron: dolor muscular (OR: 27;  $p = 0.000$ ; IC95%: 5.2-139), disgeusia (OR: 19;  $p = 0.012$ ; IC95%: 1.9-19), fatiga (OR: 5;  $p = 0.001$ ; IC95%: 1.9-13.5). Los factores riesgo asociados: mujer (OR: 3.58;  $p = 0.023$ ; IC95%: 1.19-10.71), comorbilidades (OR: 24.5;  $p = 0.000$ ; IC95%: 7.52-79), rinitis alérgica (OR: 8.7;  $p = 0.000$ ; IC95%: 2.66-28.87) y dermatitis atópica (OR: 9.58;  $p = 0.016$ ; IC95%: 1.51-60.5).

**Conclusiones:** Aunque la mayoría de los niños infectados por SARS-CoV-2 se recuperan por completo, algunos evolucionan a enfermedad post-COVID-19. El conocimiento de los síntomas y factores de riesgo asociados con esta enfermedad permitirán una mejor evaluación, detección oportuna y tratamiento eficaz.

**Palabras clave:** Enfermedad post-COVID; Infección por SARS-CoV-2; Prevalencia; Factores de riesgo; Síntomas frecuentes.

## Abstract

**Objective:** To determine the prevalence and risk factors of the post-COVID-19 condition of children and adolescents from a cohort.

**Methods:** Observational and analytical cohort study. Statistical analysis: percentages, frequencies; averages; Odds ratio,  $\chi^2$  test, and multiple binary logistic regression. Statistical Package, for the Social Sciences 23.

**Results:** Prevalence of the post-COVID-19 condition was: 14.8% of 175 patients who fulfilled the inclusion criteria, 26 developed post-COVID-19 condition, mean age 5.9 years (SD: 5.05), sex: 27% men, 73% women, frequent symptoms: fatigue, runny nose, muscle pain, dyspnea. Symptoms associated with post-COVID-19 condition: muscle pain (OR: 27;  $p = 0.000$ ; IC95%: 5.2-139), dysgeusia (OR: 19;  $p = 0.012$ ; IC95%: 1.9-19), and fatigue (OR: 5;  $p = 0.001$ ; IC95%: 1.9-13.5). Associated risk factors: female (OR: 3.58;  $p = 0.023$ ; CI95%: 1.19-10.71), comorbidities (OR: 24.5;  $p = 0.000$ ; CI95%: 7.52-79), allergic rhinitis (OR: 8.7;  $p = 0.000$ ; CI95%: 2.66-28.87), atopic dermatitis (OR: 9.58;  $p = 0.016$  CI95%: 1.51-60.5).

**Conclusions:** Although the majority of children infected with SARS-CoV-2 recover completely, some of them will develop a post-COVID-19 condition, knowing the most frequent symptoms and associated factors, will allow a better evaluation, for its opportune detection and effective treatment.

**Keywords:** Post-COVID condition; SARS-CoV-2 infection; Prevalence; Risk factors; Frequent symptoms.

## ANTECEDENTES

La enfermedad post-COVID-19 es una alteración que aún no se comprende del todo, pero afecta adultos y niños con antecedente de COVID-19, sin importar su gravedad.<sup>1</sup> Y aunque la mayoría de los pacientes se recuperan por completo de la infección aguda, algunos experimentan secuelas continuas. Esta amplia gama de síntomas que ocurren en las semanas o meses posteriores a la infección inicial se denomina "enfermedad post-COVID-19". La OMS la define como la enfermedad que ocurre en individuos con antecedente de infección por SARS-CoV-2, probable o confirmada, generalmente tres meses después del inicio de COVID-19, con síntomas que permanecen, mínimo, dos meses y no pueden explicarse por alguna alternativa diagnóstica.<sup>2,3,4</sup> Los síntomas pueden aparecer de nuevo después de la recuperación inicial de un episodio agudo, o persistir desde la enfermedad inicial. También pueden fluctuar o recaer con el tiempo.<sup>5</sup> Existen pocos estudios al respecto en niños, por lo que su prevalencia y de los síntomas no están claros. Algunos estudios señalan una prevalencia del 10 al 27%, incluso 66%.<sup>6</sup> Los síntomas asociados reportados con mayor frecuencia son: fatiga, debilidad, cefalea, trastornos del sueño, dolor muscular y articular, problemas respiratorios, palpitaciones, anosmia, disgeusia, entre otros. Otros estudios que han investigado los factores de riesgo con la persistencia de los síntomas reportan asociación con: edad avanzada, sexo femenino y comorbilidades previas.<sup>5</sup> Incluso se han informado: síntomas graves durante la infección inicial, cantidad de órganos afectados y de manifestaciones clínicas.<sup>7,8,9</sup>

El objetivo de este estudio fue: determinar la prevalencia y los factores de riesgo de la enfermedad post-COVID-19 en una cohorte de niños y adolescentes de Puebla, México.

## MÉTODOS

Estudio de cohorte, observacional y analítico, llevado a cabo en niños y adolescentes atendidos en el servicio de Pediatría del Hospital Ángeles, Puebla, México, de octubre de 2021 a diciembre de 2022.

Los *criterios de inclusión* fueron: niños y adolescentes de 0 a 17 años, con diagnóstico de prueba rápida o PCR positiva de infección por SARS-CoV-2 leve o moderada. *Criterios de exclusión*: pacientes que tuvieran otra infección concomitante. *Criterios de eliminación*: pacientes que durante el estudio no fueran localizables.

Se identificaron los niños y adolescentes con resultados de prueba rápida, antígenos o PCR positivas a SARS-CoV-2, atendidos en el servicio de Consulta Pediátrica, y se contactó al padre o tutor para realizar una entrevista telefónica, previo consentimiento informado. Participaron 2 pediatras, 1 médico general y 2 pasantes, quienes recibieron capacitación estandarizada en la evaluación telefónica. Aquellos que no respondieron fueron contactados por vía telefónica tres veces antes de considerarlos perdidos durante el seguimiento. Se recabaron variables sociodemográficas, y 12 semanas después se respondió un cuestionario estructurado con base en la hoja de registro epidemiológico que reporta la Secretaría de Salud para los casos de COVID-19 en México. Adicionalmente se investigaron las variables: salud física, síntomas persistentes, y duración de los signos y síntomas.

Para la investigación se consideró la enfermedad post-COVID-19 de pacientes que cumplieran con la definición de la OMS, por lo que se realizó el cuestionario de seguimiento a las 12 semanas, con la intención de identificar los síntomas persistentes y su duración.

## Análisis estadístico

El cálculo de la muestra se llevó a cabo para población no finita, con una confiabilidad del 95% y margen de error del 5%. Se utilizó estadística descriptiva: promedios, desviación estándar, intervalos de confianza y porcentajes; y estadística inferencial: prueba de t para grupos independientes y U de Mann-Whitney para la comparación de promedios de variables numéricas entre los grupos. Se implementó la prueba de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher para probar la hipótesis sobre la diferencia entre proporciones entre grupos, y regresión logística multivariable para investigar asociaciones de las variables consideradas factores de riesgo. Se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Package, for the Social Sciences) versión 23.

## Responsabilidades éticas

Este estudio se basó en las normas éticas, el reglamento de la Ley General de salud en materia de investigación, y la declaración de Helsinki;<sup>10</sup> y fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Ángeles, Puebla, con el registro CI-033-2022.

## RESULTADOS

De 450 niños elegibles con COVID-19 confirmado por el laboratorio, atendidos en la Consulta Pediátrica del Hospital Ángeles, Puebla, se incluyeron en el estudio 175 pacientes que cumplieron con los criterios y aceptaron participar en el estudio. Las entrevistas a los tres meses se realizaron entre octubre de 2021 y diciembre de 2022. La edad promedio fue de 6 años (DS: 4.8). El grupo de enfermedad post-COVID-19 tuvo promedio de edad de 6.8+5.1 y el grupo que no padeció la enfermedad de 5.9 +4.7(p=0.81), ambos grupos con distribución no paramétrica. En el **Cuadro 1** se muestran las características demográficas de los pacientes.

Se registraron 26 pacientes que evolucionaron a enfermedad post-COVID-19. La prevalencia estimada fue del 14.8%. Respecto a la cantidad de síntomas persistentes informados, la mayoría de los pacientes tuvieron más de 2, y las comorbilidades más frecuentes fueron las alérgicas. **Figura 1**

Los síntomas informados con mayor frecuencia fueron: fatiga, rinorrea y dolor muscular. **Figura 1**

La comparación de las características demográficas entre los pacientes que evolucionaron a enfermedad post-COVID-19 versus los que no lo hicieron se exponen en el **Cuadro 2**. El sexo femenino reportó significancia estadísticamente significativa para la enfermedad post-COVID-19.

Luego de efectuar el análisis de los síntomas, para evaluar su asociación con el riesgo de padecer la enfermedad post-COVID-19, se encontró como predictor asociado el dolor muscular, fatiga y disgeusia. **Cuadro 3**

De acuerdo con el modelo de regresión logística multivariable, para identificar los factores de riesgo preexistentes para la enfermedad post-COVID-19, las comorbilidades y sexo mostraron asociación estadística. **Cuadro 4**

**Cuadro 1.** Características demográficas de los pacientes con COVID-19 y quienes evolucionaron a enfermedad post-COVID-19.

Variable	Frecuencia	
Pacientes	175	100 %
Género		
Masculino	89	50.9 %
Femenino	86	49.1 %
Grupo de edad		
0-4 años	90	51.4 %
5-10 años	52	29.7 %
11-13 años	6	3.4 %
14-17 años	27	15.4 %
Días desde alta médica hasta seguimiento	90	90-115
Tipo de COVID		
Leve	165	94 %
Moderado	10	6 %
Comorbilidades (diagnosticadas por médico)	23 (de 175 pacientes)	13.14 %
Desórdenes neurológicos	1 (de 175 pacientes)	0.57 %
Enfermedades cardíacas	N/A*	N/A*
Alteraciones hematológicas	N/A*	N/A*
Alteraciones gastrointestinales	2 (de 175 pacientes)	1.14 %
Enfermedades endocrinas	N/A*	N/A*
Enfermedades renales	N/A*	N/A*
Enfermedades respiratorias (sin incluir asma)	N/A*	N/A*
Enfermedades alérgicas		
Asma	13 (de 175 pacientes)	7.42 %
Rinitis alérgica	4 (de 175 pacientes)	2.28 %
Dermatitis atópica	5 (de 175 pacientes)	2.85 %
Alergia alimentaria	1 (de 175 pacientes)	0.57 %
Pacientes que continuaron con síntomas después de la COVID-19 12 semanas o más	26 (de 175 pacientes)	14.85 %
Cantidad de síntomas en pacientes con enfermedad post-COVID-19		
Uno	9 (de 26 pacientes)	34.61 %
Dos	10 (de 26 pacientes)	38.46 %
Tres o más	7 (de 26 pacientes)	26.92 %

\*N/A: no aplica.

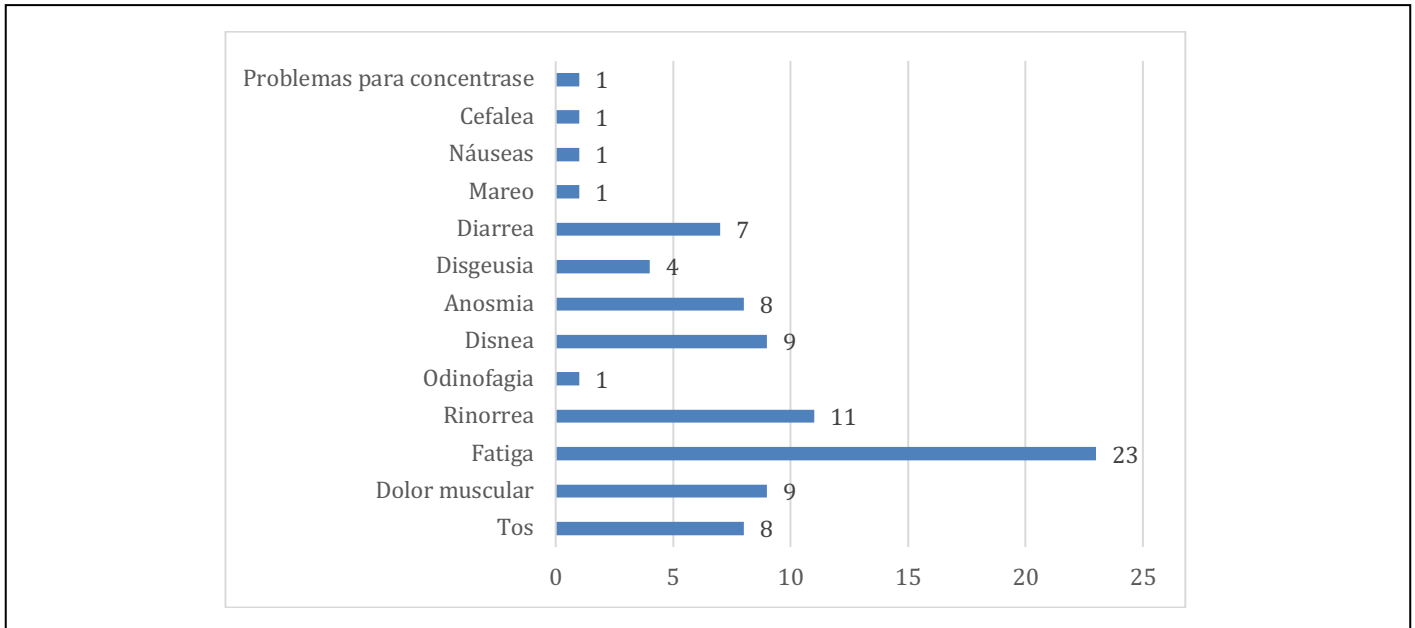
Las comorbilidades más reportadas fueron las enfermedades alérgicas; por tanto, se llevó a cabo un análisis de regresión adicional para estas enfermedades. **Cuadro 5**

## DISCUSIÓN

La prevalencia de enfermedad post-COVID-19 es significativamente más alta en adultos que en niños, y el riesgo es 2.5 y 3 veces mayor en adultos en relación con los niños 6 y 12 meses después del alta hospitalaria.<sup>2</sup>

En esta cohorte prospectiva de 175 pacientes diagnosticados con infección por SARS-CoV-2, confirmado por

estudios de laboratorio, se siguieron y evaluaron a los 90 días (90-115 días) con base en la definición de enfermedad post-COVID emitida por la OMS (antes COVID prolongado o síndrome post-COVID). En este estudio se encontró una prevalencia del 14.8%, similar a lo reportado por otros investigadores, y expuesto en algunas revisiones sistemáticas, como la de Pellegrino y colaboradores, quienes encontraron una variabilidad en términos de prevalencia del 1.6 al 70%.<sup>7</sup> Zimmermann y su grupo informaron una prevalencia del 4 a 66%.<sup>6</sup> Un metanálisis donde participaron investigadores mexicanos señaló una prevalencia del 25.24%.<sup>11</sup> La presente investigación informa que la mayor parte de los pacientes



**Figura 1.** Frecuencia de síntomas de pacientes con enfermedad post-COVID-19.

**Cuadro 2.** Características demográficas de pacientes con y sin condición post-COVID-19.

Variables	Con enfermedad post-COVID-19	Sin enfermedad post-COVID-19	P*
<b>Edad (años)</b>	5.92+5.05	6.04+4.08	0.77
<b>0-4</b>	14 (53.84%)	76 (51%)	
<b>5-10</b>	7 (26.92%)	45 (30.2%)	
<b>11-13</b>	1 (3.84%)	5 (3.35%)	
<b>14-17</b>	4 (15.38%)	23 (15.43%)	
<b>Total</b>	26	149	0.237
<b>Sexo</b>			
<b>Masculino</b>	7 (26.92%)	79 (53.02%)	
<b>Femenino</b>	19 (73.07%)	70 (46.97%)	0.014

\*P: significación estadística.

diagnosticados con infección por SARS-Cov2 fueron los niños menores de 10 años, y en quienes se registró la mayoría de los casos de enfermedad post-COVID-19. Parecido a lo reportado por otras investigaciones donde se reportan pacientes con una mediana de 11 años.<sup>12</sup> Respecto al sexo, se encontró que la mayoría de los pacientes que evolucionaron a enfermedad post-COVID-19 fueron mujeres (73%), similar a lo reportado por Miller, en un estudio de cohorte en Inglaterra.<sup>13,14</sup>

Se ingresaron al estudio pacientes categorizados con COVID-19 leve o moderado, debido a que los pacientes con COVID grave requieren hospitalización, y con fines para esta investigación podían perderse, por lo que no se incluyeron; de esta forma, todos los pacientes fueron ambulatorios. Los síntomas más frecuentemente reportados en la bibliografía son: fatiga, mareo, tos, dolor muscular, disnea, cefalea, alteración del sueño, problemas para concentrarse.<sup>15,16</sup> En la presente investigación se encontraron con frecuencia: fatiga, disnea y dolor muscular, este último el de mayor riesgo para predecir enfermedad post-COVID-19, parecido a lo reportado por otras investigaciones.<sup>17,18</sup>

Los factores de riesgo asociados con enfermedad post-COVID-19 en niños y adolescentes han sido poco estudiados. La mayor parte de los estudios se centran en pacientes adultos; algunos autores que han desarrollado sus investigaciones en niños reportan factores como: sexo femenino, edad avanzada, gravedad de la COVID-19, mayor cantidad de síntomas al inicio de la enfermedad, y algunos síntomas específicos dentro de los posibles factores asociados con esta enfermedad.<sup>1,19</sup>

Esta investigación evidencia que uno de los factores asociados fue el sexo femenino, con un riesgo 3.5 veces mayor que el masculino, coincidente con lo reportado por otros autores.<sup>20</sup> Indudablemente, esta circunstancia requiere más investigaciones para entender esta asociación, porque otros autores informan que no existe diferencia.<sup>21</sup> Sin embargo, la explicación a este hecho de algunos autores sugiere que las mujeres pueden tener un estado de salud inicial más deficiente.<sup>7</sup>

Se ha demostrado que las comorbilidades son un factor de riesgo en sujetos adultos, en particular las afecciones crónicas, incluida el asma. En niños se han reportado los antecedentes de enfermedades neurológicas y alérgicas.<sup>14,2,22,23</sup>

En esta investigación se encontró que los pacientes tuvieron enfermedades gastrointestinales, neurológicas y alérgicas, estas últimas coinciden con lo reportado por otros autores.<sup>14</sup> Se definieron como enfermedades alérgicas: ri-



**Cuadro 3.** Síntomas asociados con riesgo de enfermedad post-COVID19.

Variable	Coefficiente	OR*	IC95%**	P‡
<b>Tos</b>	1.886	6.591	1.536-28.2	0.11
<b>Dolor muscular</b>	3.299	27.079	5.240-139.9	.000
<b>Fatiga</b>	1.63	5.105	1.921-13.5	0.001
<b>Rinorrea</b>	1.305	3.688	.997-13.6	0.5
<b>Disgeusia</b>	2.96	19.304	1.925-19	0.012

\*OR: razón de momios; \*\*IC95%: intervalo de confianza del 95%; †P: significación estadística.

**Cuadro 4.** Factores demográficos asociados con enfermedad post-COVID-19.

Variable	Sig.*	RM**	IC95%‡	
			Inferior	Superior
<b>Edad</b>	0.326	0.942	0.837	1.061
<b>Comorbilidades</b>	0	24.509	7.524	79
<b>Sexo femenino</b>	0.023	3.583	1.192	10.771

\*Sig.: significación estadística; \*\*RM: razón de momios; †IC95%: intervalo de confianza del 95%.

**Cuadro 5.** Enfermedades alérgicas como factores de riesgo para enfermedad post-COVID-19.

Comorbilidades	Sig.*	RM**	IC95%‡
<b>Alergia</b>	.000	18.14	6.5-50.5
<b>Rinitis alérgica</b>	.000	8.71	2.66-28.87
<b>Dermatitis atópica</b>	0.016	9.58	1.51-60.5

\*Sig.: significación estadística; \*\*RM: razón de momios; †IC95%: intervalo de confianza del 95%.

nititis, asma, dermatitis atópica y alergia alimentaria, y se encontró que la rinitis y dermatitis atópica fueron las asociadas. Algunos autores han tratado de explicar cómo es que esta alteración puede aparecer, y señalan que si bien las enfermedades alérgicas podrían proteger de padecer COVID-19, también podrían convertirse en un factor de riesgo para manifestar síntomas crónicos.<sup>2</sup> Se ha informado que los eosinófilos, el síndrome de activación de mastocitos y la activación de las respuestas Th2 pueden estar sobreexpresadas en los pacientes alérgicos y provocan persistencia de síntomas.<sup>24</sup> Se requieren más investigaciones para evaluar este vínculo, además de la alergia y el riesgo de la enfermedad post-COVID-19.

Otra de las variables investigadas fue si alguno de los síntomas puede asociarse con esta enfermedad, y se encontró que el dolor muscular, disnea, fatiga y tos mostraron asociación. Un estudio realizado en Irán informó una asociación similar de riesgo entre dolor muscular y enfermedad post-COVID-19, así como para fatiga en niños y adolescentes.<sup>19</sup> Muy parecido a lo reportado en una investigación en Moscú,<sup>2</sup> y en un metanálisis que informó que la disnea, anosmia y disgeusia suponen un factor de riesgo.<sup>11</sup> Se considera que los resultados de esta investigación pudieron verse influenciados, porque los pacientes incluidos habían padecido COVID-19 leve o moderado, además de otros síntomas, y en otro estadio de gravedad pudieran haberse omitido.

## Fortalezas y limitaciones

Este estudio tiene las siguientes fortalezas: existen pocos estudios en México acerca de la enfermedad post-COVID-19 en niños, por lo que representa un precedente en esta área poco estudiada. Se utilizó la definición emitida por la OMS: enfermedad post-COVID-19. Las entrevistas las efectuaron médicos capacitados, que permitieron reducir los sesgos de confusión. Las limitaciones incluyen: muestra de pacientes pequeña, con lo que pudo perderse la inclusión de algunos casos que padecieron la enfermedad; no incluir pacientes con COVID-19 grave, que como se ha informado, puede representar un factor de asociación. No investigamos síntomas de conducta o calidad de vida que requerían la valoración especializada para diagnosticarla. Las entrevistas fueron telefónicas, lo que podría ser una limitante para la información.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de enfermedad post-COVID-19 es notable y los niños menores fueron los más afectados. El sexo femenino y las enfermedades alérgicas suponen factores de riesgo. Aunque la enfermedad post-COVID-19 es más frecuente en adultos, la mayoría de los niños infectados por SARS-CoV-2 suelen recuperarse por completo, y ahora sabemos que algunos evolucionan a esta condición; por tanto, conocer los síntomas más frecuentes y los factores asociados permite la evaluación adecuada, para la detección temprana y tratamiento eficaz.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Financiamiento




El presente artículo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

## REFERENCIAS

1. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis* 2021; 53 (10): 737-754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397.
2. Pazukhina E, Andreeva M, Spiridonova E, et al. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID). *BMC Med* 2022; 20 (1): 244. doi: 10.1186/s12916-022-02448-4.
3. Stephenson T, Allin B, Nugawela MD, et al. Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. *Arch Dis Child*. 2022; 107 (7): 674-680. doi: 10.1136/archdischild-2021-323624.
4. Izquierdo-Pujol J, Moron-Lopez S, Dalmau J, et al. Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem. *Front Pediatr*. 2022; 10: 894204. doi: 10.3389/fped.2022.894204.
5. Burki T. Clinical case definition of post-COVID-19 condition in children: a good start, but improvements are needed. *Lancet Respir Med*. 2023; 11 (4): 314. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00081-4.
6. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J*. 2021; 40 (12): e482-e487. doi: 10.1097/INF.0000000000003328.
7. Pellegrino R, Chiappini E, Licari A, et al. Prevalence and clinical presentation of long COVID in children: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2022; 181 (12): 3995-4009. doi: 10.1007/s00431-022-04600-x.
8. Funk AL, Kuppermann N, Florin TA, et al. Post-COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2022; 5 (7): e2223253. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23253
9. Rao S, Lee GM, Razzaghi H, et al. Clinical Features and Burden of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2022; 176 (10): 1000-1009. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.2800
10. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310 (20): 2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053
11. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 9950. doi: 10.1038/s41598-022-13495-5.
12. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr*. 2021; 110 (7): 2208-2211. doi: 10.1111/apa.15870.
13. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J*. 2021; 40 (12): e482-e487. doi: 10.1097/INF.0000000000003328.
14. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2022; 59 (2): 2101341. doi: 10.1183/13993003.01341-2021.
15. Kikkenborg Berg S, Dam Nielsen S, Nygaard U, et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022; 6 (4): 240-248. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00004-9.
16. Kikkenborg Berg S, Palm P, Nygaard U, et al. A. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0-14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022; 6 (9): 614-623. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00154-7.
17. Selvakumar J, Havdal LB, Drevvatne M, et al. Prevalence and Characteristics Associated With Post-COVID-19 Condition Among Nonhospitalized Adolescents and Young Adults. *JAMA Netw Open*. 2023; 6 (3): e235763. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.5763.
18. Kikkenborg Berg S, Dam Nielsen S, Nygaard U, et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022; 6 (4): 240-248. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00004-9.
19. Asadi-Pooya AA, Nemati H, Shahisavandi M, et al. Long COVID in children and adolescents. *World J Pediatr*. 2021; 17 (5): 495-499. doi: 10.1007/s12519-021-00457-6.
20. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID. *Acta Paediatr*. 2021; 110 (3): 914-921. doi: 10.1111/apa.15673.
21. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramírez JM, et al. Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021; 82 (3): 378-383. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004
22. Munblit D, Greenhawt M, Brough HA, et al. Allergic diseases and immunodeficiencies in children, lessons learnt from COVID-19 pandemic by 2022: A statement from the EAACI-section on pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022; 33 (10): e13851. doi: 10.1111/pai.13851.
23. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021; 374: 1648. doi: 10.1136/bmj.n1648
24. Fainardi V, Meoli A, Chiopris G, et al. Long COVID in Children and Adolescents. *Life (Basel)*. 2022; 12 (2): 285. doi: 10.3390/life12020285.

# Si algo puede fallar, fallará: el virus Epstein-Barr y su contención inmunitaria

## Anything that can go wrong will go wrong: Epstein-Barr and its immune containment

Arturo Gutiérrez-Guerrero<sup>1</sup> , Sara Elva Espinosa-Padilla<sup>1</sup> , Saúl Oswaldo Lugo-Reyes<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Fecha de recepción: 30/06/2023

Fecha de aceptación: 31/08/2023

Fecha de publicación: 01/02/2024

\*Correspondencia: Saúl Oswaldo Lugo Reyes. Email: dr.lugo.reyes@gmail.com; Sara Elva Espinosa Padilla. Email: saraelvaespino@gmail.com

### Resumen

El virus Epstein-Barr es virus gamma herpes que afecta exclusivamente a humanos; fue el primer virus oncogénico descrito y se ha relacionado con más de siete diferentes tipos de cáncer. Curiosamente, el intercambio de genes debido a infecciones virales ha permitido la evolución de los organismos celulares, favoreciendo el desarrollo de nuevas funciones y supervivencia del hospedero. El virus Epstein-Barr comparte cientos de millones de años de coevolución con la especie humana y más del 95% de la población adulta mundial se ha infectado en algún momento de su vida. La infección se adquiere principalmente durante la infancia, y en la mayoría de los casos aparece sin ninguna manifestación grave aparente. Sin embargo, en los adolescentes y la población joven-adulta, alrededor de un 10 a 30% evolucionan a mononucleosis infecciosa. Las células NK y T CD8+ son células citotóxicas cruciales durante las respuestas antivirales y se ha demostrado que controlan y eliminan la infección por el virus Epstein-Barr. No obstante, cuando se afecta su función efectora, el desenlace puede ser fatal. El objetivo de esta revisión es describir la infección por el virus Epstein-Barr y el papel decisivo de las células NK y T CD8+ durante el control y eliminación de la infección. Además, se discuten brevemente los principales defectos genéticos que afectan a estas células y conllevan a la incapacidad para eliminar el virus. Finalmente, se resalta la necesidad de elaborar una vacuna efectiva contra el virus Epstein-Barr y cómo ésta podría evitar el desarrollo de procesos neoplásicos y enfermedades autoinmunes.

**Palabras clave:** Virus Epstein-Barr; Células NK; Células T CD8+; Inmunodeficiencias; Vacunas.

### Abstract

Epstein-Barr virus (EBV) is a gamma herpes virus affecting exclusively humans, was the first oncogenic virus described and is associated with over seven different cancers. Curiously, the exchange of genes during viral infections has enabled the evolution of other cellular organisms, favoring new functions and the survival of the host. EBV has been co-evolving with mammals for hundreds of millions of years, and more than 95% of adults have been infected in one moment of their life. The infection is acquired primarily during childhood, in most cases as an asymptomatic infection. However, during adolescence or young adulthood, around 10 to 30% develop infectious mononucleosis. The NK and CD8+ T cells are the cytotoxic cells of the immune system that focus on antiviral responses. Importantly, an essential role of NK and CD8+ T cells has been demonstrated during the control and elimination of EBV-infected cells. Nonetheless, when the cytotoxic function of these cells is compromised, the infection increases the risk of developing lymphoproliferative diseases and cancer, often fatal. In this review, we delineate EBV infection and the importance of cytotoxic responses by NK and CD8+ T cells during the control and elimination of EBV-infected cells. Furthermore, we briefly discuss the main inborn errors of immunity that compromise cytotoxic responses by NK and CD8+ T cells, and how this scenario affects the antiviral response during EBV infection. Finally, we conclude the review by underlying the need for an effective EBV vaccine capable of preventing infection and the consequent development of malignancies and autoimmune diseases.

**Keywords:** Epstein-Barr virus; NK cells; CD8+ T cells; Immunodeficiencies; Vaccines.

## ANTECEDENTES

Uno de los pilares en el descubrimiento del virus Epstein-Barr (EBV) corresponde al cirujano irlandés Denis Parsons Burkitt, quien gracias a sus investigaciones realizadas a finales de 1950, permitió colocar los primeros cimientos que llevaron al descubrimiento de este virus. Todo comenzó en 1957 en el Hospital de Mulago (Uganda), cuando Burkitt observó a un primer paciente que padecía un tumor agresivo de las mandíbulas. Poco tiempo después identificó a un segundo paciente que padecía un tumor similar al observado en el primero. Estos hallazgos llevaron a Burkitt a buscar y encontrar cerca de 30 nuevos niños que padecían algún tipo de tumor similar a los dos anteriores. Consecuentemente, Burkitt fue el primero en describir la enfermedad y propuso que todos los niños con algún tumor de mandíbula (independientemente de manifestar tumores en otras partes del cuerpo), probablemente sufrían de la misma enfermedad. En 1958 Burkitt publicó su primer trabajo acerca de ese tumor, un cáncer que actualmente conocemos como: "linfoma de Burkitt".<sup>1,2</sup>

La historia continúa en 1961, cuando Burkitt fue invitado a dar una conferencia en un hospital de Londres, titulada "*The Commonest Children's Cancer in Tropical Africa. A Hitherto Unrecognised Syndrome*", a la que asistió un virólogo inglés: Anthony Epstein, quien quedó fascinado con la información. Para ese entonces, Epstein desarrollaba una carrera brillante, trabajando con diferentes virus causantes de tumores, y rápidamente propuso que ese tumor que afectaba a los niños africanos podría ser provocado por un virus. El gran interés de Epstein le permitió colaborar con Burkitt y más tarde le concedió a Epstein tener acceso a muestras de tumores de niños africanos y emprender el camino en busca de aquel virus que descubriría.<sup>3</sup>

El virus Epstein-Barr (EBV), o también llamado herpesvirus 4 humano (HHV4), es un gamma herpes virus, descubierto en 1964 por Anthony Epstein y colaboradores en uno de los tumores infantiles más comunes que afecta al África sub-Sahariana: el linfoma de Burkitt.<sup>3,4</sup> Este virus afecta principalmente a humanos; estrictamente hablando, el humano es el único hospedero que adquiere la infección de manera natural. Sin embargo, ciertos primates infectados de manera experimental (vía parenteral) manifestaron linfomas de células B.<sup>5</sup> El virus Epstein-Barr es un virus encapsulado de doble cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN), conformado por más de 100 genes.<sup>6,7</sup> Suele infectar a los linfocitos B que expresan el receptor para complemento CD21. De manera general, la glicoproteína gp350/220 de la envoltura del virus Epstein-Barr se une a CD21 y esta asociación permite el ingreso del virus en las células B.<sup>7</sup> La entrada del virus es facilitada por la interacción entre otras proteínas virales (proteínas de fusión: gp42, gH/gL, gB) y receptores de la célula hospedera (HLA clase II y ciertas integrinas;<sup>7,8</sup> **Figura 1**). La prevalencia de la infección se ha relacionado directamente con la edad; en los primeros años de vida (1 a 5 años) alrededor de un 30% de los niños son seropositivos para el virus Epstein-Barr; en la adolescencia, la prevalencia se incrementa de manera significativa, alcanzando un 70-80% y, finalmente, más de un 95% en la población adulta.<sup>9</sup> Estos datos podrían sonar alarmantes; sin embargo, la mayoría de la población mundial es asintomática.

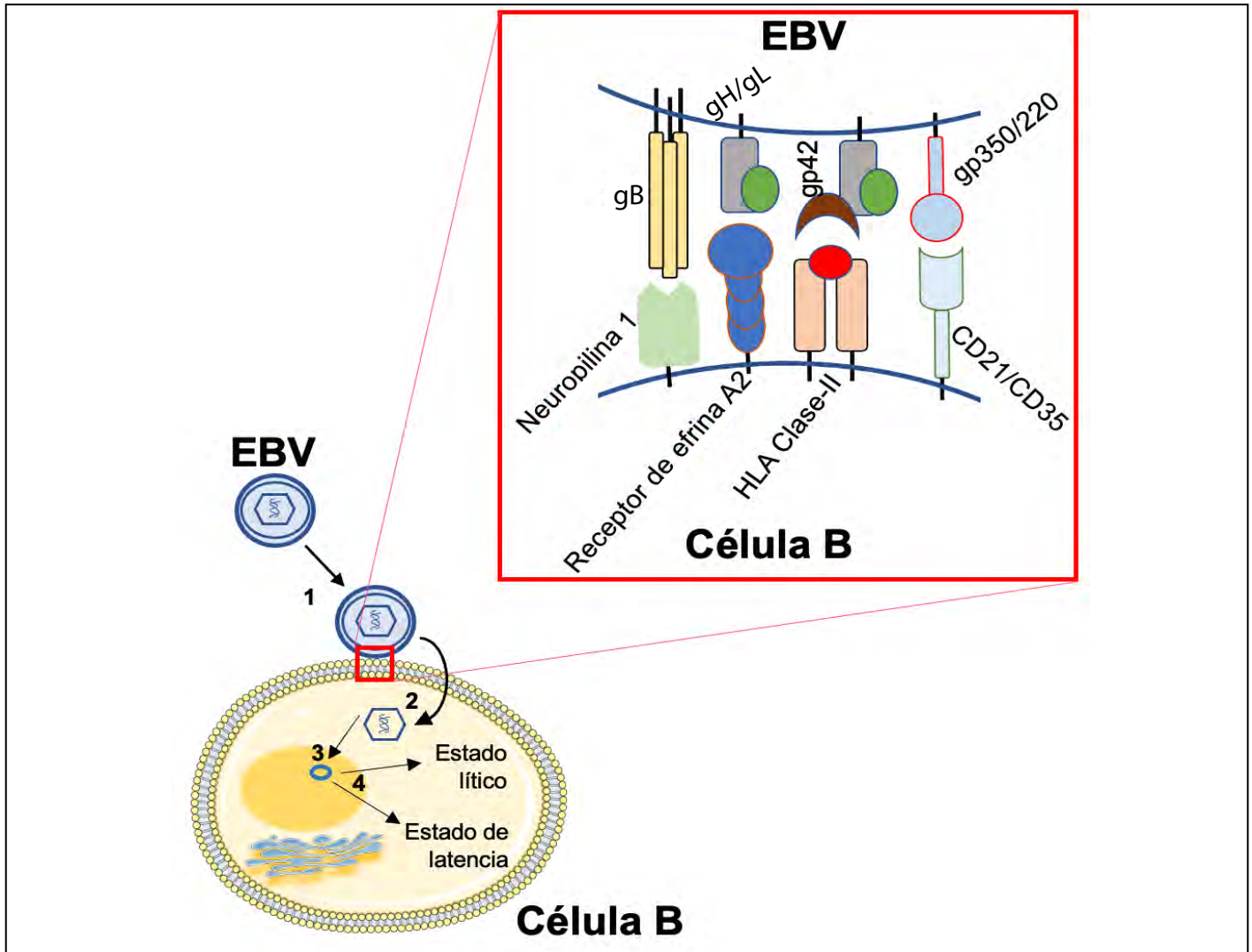
El virus Epstein-Barr es quizá el más oncogénico en la especie humana y el único capaz de inmortalizar su célula hospedera principal: los linfocitos B.<sup>10,11</sup> Sin embargo, la mayoría de los individuos controla la infección a través de respuestas citotóxicas celulares. No obstante, cuando la infección se adquiere durante la adolescencia o la edad adulta, frecuentemente evoluciona a mononucleosis infecciosa. Desde el punto de vista inmunológico, la mononucleosis infecciosa se caracteriza por una expansión masiva de linfocitos T CD8+ citotóxicos. La mayor parte de estos linfocitos son específicos para péptidos provenientes de las proteínas del ciclo lítico del virus Epstein-Barr y se enfocan en contener la propagación de la infección.<sup>7,12</sup> Aun siendo tan prevalente la infección y potencialmente oncogénica, de todos los procesos tumorales que se han descrito solo el 1-2% se relacionan con el virus Epstein-Barr.<sup>10</sup> En todo el mundo se registran de forma anual más de 200,000 casos cancerígenos asociados con este virus. Entre los principales procesos neoplásicos relacionados con el virus Epstein-Barr se encuentran: linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma de células B difuso, linfomas de células T y/o NK, sarcoma de músculo liso (leiomioma), carcinoma nasofaríngeo, y carcinoma gástrico.<sup>7,11,13</sup>

La alta prevalencia del virus Epstein-Barr en humanos, además de su capacidad poco frecuente para favorecer el cáncer, sugiere que este virus se ha ido moldeando y adaptando al sistema inmunitario del individuo durante cientos de millones de años de coevolución, infectando y pasando casi inadvertido por la mayoría de los hospederos.<sup>14,15</sup> Incluso el virus se concentra en preservar y no eliminar a su hospedero, por lo que podría pensarse en el desarrollo de mutualismo entre ambas especies. En ese contexto, durante la infancia la infección por el virus Epstein-Barr parece asociarse con baja prevalencia de procesos alérgicos;<sup>16,17</sup> adicionalmente, en modelos murinos la infección también parece generar protección ante una segunda infección por ciertas bacterias patogénicas.<sup>18</sup> No obstante, se requiere una vacuna efectiva contra este virus, para evitar ciertos procesos tumorales y enfermedades autoinmunes.<sup>19</sup>

### Infección primaria por el virus Epstein-Barr

La infección natural por el virus Epstein-Barr inicia en la garganta, transmitida principalmente a través de la saliva; sin embargo, el trasplante de órganos también se considera una fuente potencial de infección. Aunque los mecanismos de infección exactos aún se desconocen, se ha demostrado que el virus puede infectar, en un principio, las células de la orofaringe. En ese contexto, se sugiere que solo después de instalada la infección, seguida del ciclo lítico y subsiguiente liberación de las partículas virales, las células B pueden ser el blanco principal (y quizá no definitivo) de la infección. Incluso se ha sugerido que la interacción de las partículas virales con las células B puede favorecer las interacciones celulares entre las células B y las células epiteliales, permitiendo así la infección de estas últimas.<sup>20</sup> Además, se ha reportado que las células epiteliales de las amígdalas expresan CD21,<sup>21</sup> el receptor principal a través del cual el virus Epstein-Barr infecta a su célula blanco. Por lo tanto, estos hallazgos fortalecen la hipótesis de la infección primaria o inicial en las células epiteliales orales.

Cuando el virus se ha internalizado en la célula, ocurren una serie de pasos altamente regulados que permiten la



**Figura 1. Receptores que participan en la infección por el virus Epstein-Barr.** La infección por el virus Epstein-Barr inicia cuando la partícula del virus se une con su célula hospedera, "1". Las principales interacciones (receptor: ligando) implicadas en el reconocimiento y la fusión de la partícula viral con la célula B se muestran en el recuadro en rojo; las proteínas superiores representan a las glicoproteínas del virus Epstein-Barr y las moléculas inferiores representan proteínas de la célula hospedera. En el citoplasma, "2", el material genético (ADN) del virus Epstein-Barr se transporta al núcleo, uniéndose con los cromosomas del huésped en forma episomal (círculo en color azul), "3". Finalmente, la infección por el virus Epstein-Barr puede conducirse hacia un estado lítico o de latencia, "4".

unión (en forma episomal) del material genético del virus Epstein-Barr a los cromosomas del hospedero. Hasta este punto, el virus puede seguir dos vías principales: 1) permanecer en estado de latencia; o 2) iniciar su replicación y avanzar al estado lítico de la infección (**Figura 1**). Este último evento se caracteriza por la expresión secuencial de más de 80 proteínas reguladoras y estructurales, que cumplen dos objetivos principales: 1) participar en la producción de nuevas partículas virales, o 2) participar en la evasión del sistema inmunitario.<sup>22</sup>

En este contexto, algunas de las proteínas virales que bloquean el procesamiento y la presentación de antígeno son BNLF2A, BILF1 y BGLF5. Adicionalmente, BZLF1 (una de las proteínas líticas más tempranas durante la infección) regula negativamente la expresión de moléculas de clase II (MHC-II). Por su parte, las moléculas pequeñas de ácido ribonucleico (ARN), o micro-ARNs, son capaces de reducir la expresión de ligandos para los receptores de activación en las células citotóxicas.<sup>20,22,23</sup> Sin embargo, uno de los objetivos del virus es conservar a su hospedero; por lo tanto, el ciclo lítico de la infección

debe tornarse hacia un estado latente. Esto último le permite al virus Epstein-Barr la colonización indefinida. Las estrategias del virus para evadir la respuesta innata y adaptativa de las células citotóxicas (NK y T CD8+, respectivamente), lo instalan como uno de los agentes virales más competentes para burlar la respuesta inmunitaria y colonizar a su hospedero.

El estadio de latencia se divide en cuatro subtipos: 0, I, II y III.<sup>24</sup> Cada uno se clasifica según el perfil de proteínas y/o pequeños mensajeros no codificantes (small/microARN), que se expresan en las células EBV-positivas. La latencia III se caracteriza por la expresión de seis proteínas nucleares (EBNAs), dos proteínas de membrana (LMPs), pequeños ARN mensajeros no traducidos (EBER) y microARNs (BART y BHRF1). Interesantemente, la expresión de estas moléculas se ha observado en células B de sujetos aparentemente sanos y en sujetos inmunocomprometidos con linfomas.<sup>10,24</sup> Durante la latencia II, la expresión de las proteínas virales se restringe a EBNA1, LMP1 y LMP2, localizadas en centros germinales de sujetos sanos y en muestras de linfomas de Hodgkin. La latencia I se caracteriza por la expresión transitoria de una sola proteína



viral: EBNA1, durante un proceso de proliferación normal.<sup>10,24</sup> Finalmente, en la latencia 0 se encuentra el material genético del virus, pero sin actividad aparente (no transcritos, no traducción).<sup>10,24,25</sup> En ese orden de ideas, la latencia III podría implicar una mayor actividad inmunogénica, y a medida que la expresión de las proteínas virales se va reduciendo hasta alcanzar la latencia cero, se favorece la infección definitiva en el hospedero, “invisible” para el sistema inmunitario.

Los estudios *in vivo* han demostrado que la proliferación de células plasmáticas, previamente infectadas por el virus Epstein-Barr y en estado de latencia, desencadenan procesos malignos en el hospedero.<sup>26</sup> Probablemente la activación-proliferación de estas células ocurre por el daño microbiano externo u otro factor que afecta la homeostasis. Lo anterior no resulta sorprendente, y podría explicar por qué solo un pequeño porcentaje de los sujetos con virus Epstein-Barr-positivos (en diferentes estadios de latencia) manifiestan procesos linfoproliferativos o neoplásicos.

### Respuesta de las células NK y T CD8+ por desafíos microbianos

La función principal de las células citotóxicas es combatir infecciones virales y tumorales, y células en estado de estrés.<sup>27</sup> A grandes rasgos, las células NK y T CD8+ eliminan células blanco a través de dos mecanismos principales. El primero involucra la liberación de proteínas líticas, y el segundo ocurre a través de la activación de receptores apoptóticos; independientemente del mecanismo de activación de estas células, ambos conducen al reclutamiento y activación de pro-caspasas.<sup>28</sup> En consecuencia, las células NK y T CD8+ eliminan células blanco a través de un mecanismo dependiente (pero no exclusivo) de caspasas.

La función principal de las células NK y T se ha puesto de manifiesto al encontrar que las infecciones virales o microbianas, que normalmente pueden controlarse por sujetos inmunocompetentes, ponen en peligro la vida de individuos en los que estas células se encuentran funcionalmente deficientes o ausentes.<sup>29</sup> Por lo tanto, las células NK y T (principalmente CD8+) se han calificado como los componentes primordiales durante la eliminación de agentes microbianos que desencadenan enfermedades graves o severas.

### Células NK, T CD8+ y virus Epstein-Barr

En la mayor parte de las infecciones microbianas (quizá en más del 99%), la respuesta exitosa temprana de las células innatas es determinante para controlar y, en el mejor de los casos, eliminar el daño microbiano. Sin embargo, las células innatas (entre ellas células NK) tienen capacidad limitada para reconocer y eliminar todos los microbios con los que tienen contacto.<sup>27</sup> Favorablemente, los vertebrados han adquirido, por evolución, un sistema inmunitario adaptativo que permite reconocer y reaccionar ante casi cualquier daño microbiano o no. Las células T CD8+, que forman parte de este último sistema, desarrollan una respuesta “exquisitamente” específica hacia agentes patógenos particulares y son capaces de generar memoria inmunológica.<sup>30</sup> Lo anterior sugiere la necesidad de una respuesta coordinada, innata y adaptativa durante la eliminación exitosa de agentes microbianos.

Un escenario donde se ha demostrado la función de la respuesta conjunta entre las células NK y T CD8+ es la infección por el virus Epstein-Barr.<sup>31</sup> Este virus tiene un tropismo rela-

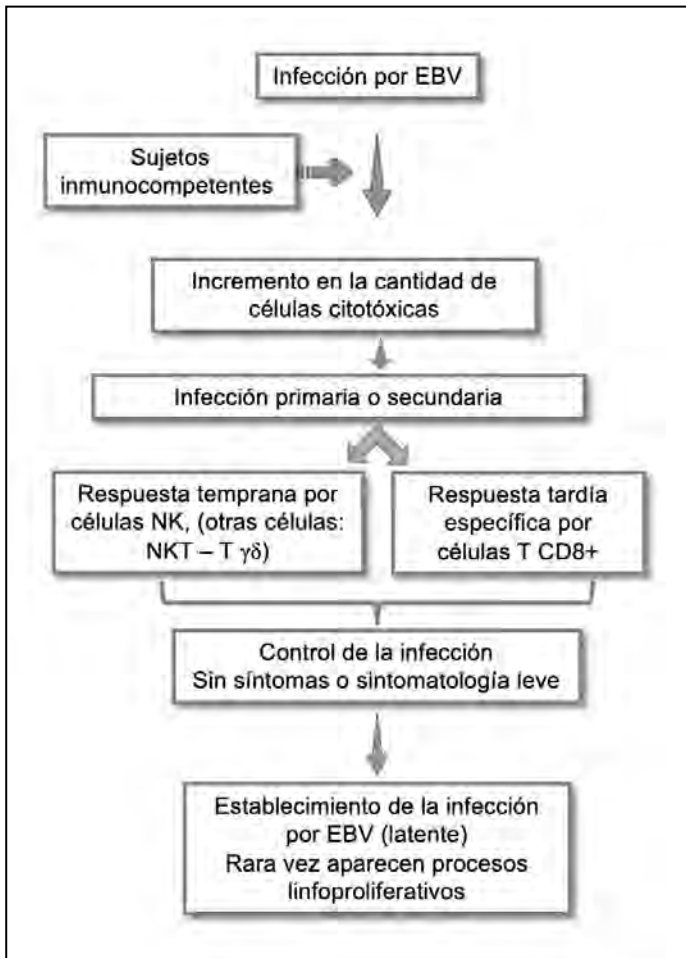
tivamente alto por las células B, y se ha demostrado que la eliminación de las células B del virus Epstein-Bar-positivas ocurre casi en su totalidad a cargo de las células NK y los linfocitos T CD8+.<sup>7,10,12,32</sup> Parte de este conocimiento proviene de sujetos con mononucleosis infecciosa.<sup>7,33</sup>

Durante la respuesta normal por el virus Epstein-Barr o la mononucleosis infecciosa, se incrementa la concentración de células NK en la circulación. Se ha demostrado que estas células son determinantes durante la respuesta temprana, para limitar o frenar la infección por el virus Epstein-Barr y, consecuentemente, evitar alteraciones graves.<sup>34</sup> Además, en los primeros eventos de la infección, la ausencia de respuesta citotóxica celular innata para controlar la infección por el virus favorece linfocitosis hemofagocítica, otra complicación severa que incrementa el riesgo de linfomas.<sup>7,12,35</sup>

Las células B infectadas por el virus Epstein-Barr incrementan la expresión de ligandos capaces de activar a las células NK, y reducen la expresión de moléculas de clase I (MHC-I) en su membrana celular externa.<sup>12,36</sup> Ambos escenarios generan una de las condiciones ideales para la activación de las células NK. Por lo tanto, no es sorprendente que estas últimas sean las primeras en combatir y frenar la propagación del virus Epstein-Barr.

Por su parte, la concentración de células T CD8+ también se incrementa durante la infección aguda por el virus Epstein-Barr, generando una rápida expansión de células citotóxicas específicas para antígenos de las proteínas del ciclo lítico. Durante la mononucleosis infecciosa ocurre una expansión aún más notable de estas células y llegan a representar, incluso, un 50% de los linfocitos circulantes totales específicos para el virus Epstein-Barr.<sup>7</sup> A diferencia de las células NK, que parecen ser indispensables durante los eventos iniciales (primarios) de la infección, la respuesta de las células T CD8+ es decisiva en los procesos tempranos, y particularmente durante los tardíos, sobre todo en el estadio de latencia, que puede conducir a la reactivación (transcripción y/o traducción) de las proteínas virales. Por lo tanto, la capacidad de desarrollar memoria inmunológica específica para antígenos provenientes de las proteínas virales del virus Epstein-Barr, capacita a estas células para frenar y eliminar la infección en estadios líticos y de latencia después de una segunda infección-reactivación. La **Figura 2** expone la secuencia, por pasos, de la infección por el virus Epstein-Barr y muestra cómo las células citotóxicas logran controlar la infección y evitar procesos patológicos; sobre todo si la infección se adquiere durante los primeros años de vida.

Los estudios en ratones reconstituidos con componentes humanos del sistema inmunitario, susceptibles a la infección por el virus Epstein-Barr y trastornos linfoproliferativos, han demostrado que la deficiencia de células NK provoca infecciones graves e incrementa el riesgo de padecer tumores. Por su parte, las células T CD8+ eliminan las células EBV-positivas y previenen la formación de linfomas. Asimismo, la transferencia adoptiva de células T CD8+ específicas para antígenos líticos elimina a las células B EBV-positivas, y son capaces de controlar los títulos virales elevados en sangre.<sup>10,37</sup> Estos hallazgos resaltan la importante función de las diferentes células citotóxicas durante el control y eliminación de las células infectadas por el virus Epstein-Barr.



**Figura 2.** Algoritmo del control de la infección por el virus Epstein-Barr.

### Defectos genéticos e incapacidad para combatir el virus Epstein-Barr

Las inmunodeficiencias primarias se originan por defectos monogénicos en la línea germinal que afectan el desarrollo, diferenciación, activación y/o funciones efectoras de las células del sistema inmunitario.<sup>38</sup> En el sentido más amplio, las variantes genéticas pueden inhibir, reducir la expresión, incrementar la actividad o cambiar la estructura de una proteína específica. Como resultado, el estado inmunitario del individuo queda vulnerable, favoreciendo procesos infecciosos, cáncer, autoinmunidad, alergias, y/o enfermedades autoinflamatorias.<sup>38</sup>

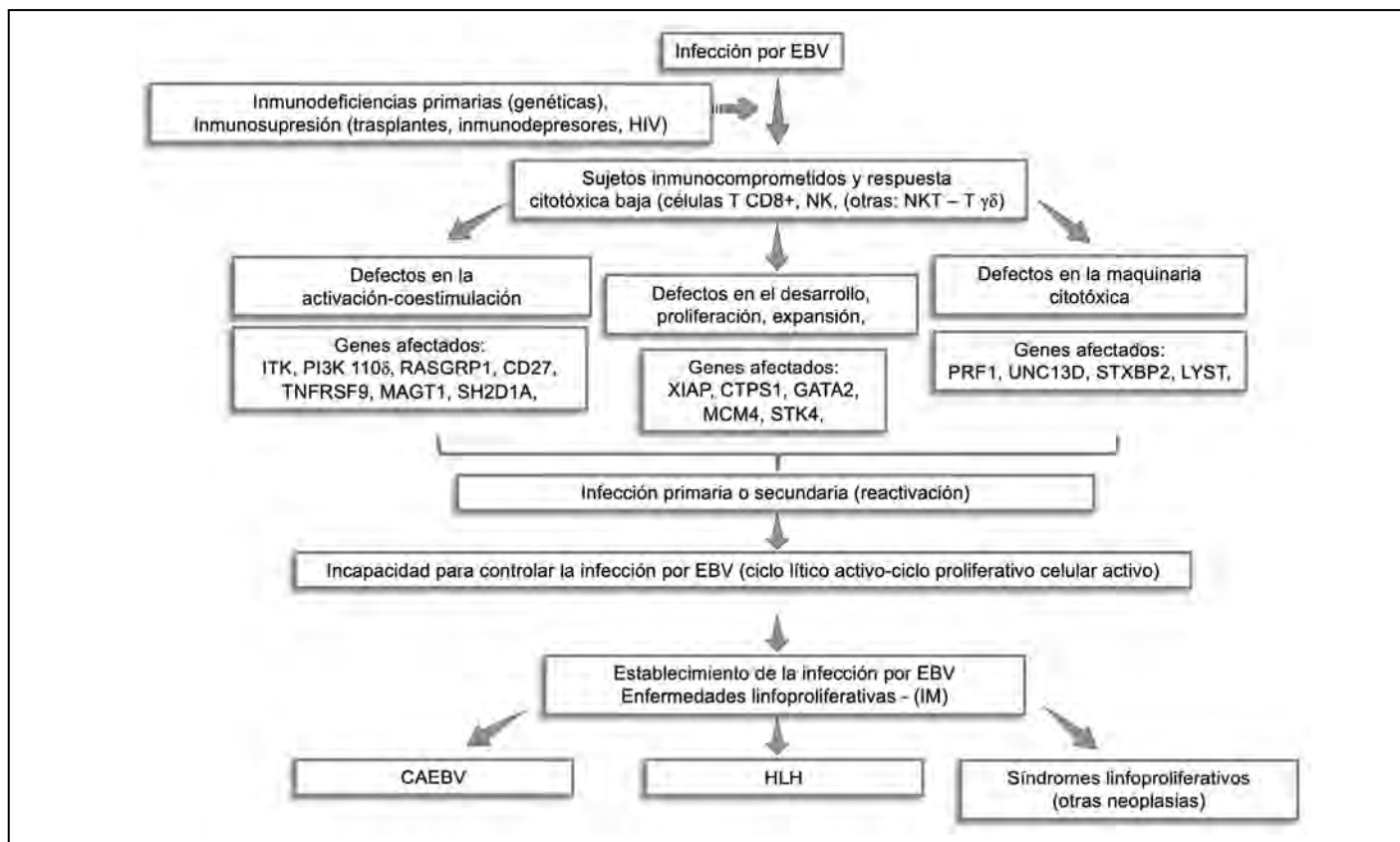
Los errores genéticos de la inmunidad forman parte de otro de los escenarios que han permitido resaltar la función esencial de las células NK y T CD8+ durante los procesos virales, incluido el virus Epstein-Barr.<sup>7,12,34,39</sup> En ese contexto, la deficiencia en la producción de estas células, el fracaso en la activación y expansión específica para antígenos virales, en la formación de conjugados celulares (sinapsis inmunológica) y/o defectos implicados en el tránsito vesicular se han relacionado con incapacidad para eliminar la infección por el virus Epstein-Barr.<sup>7,33</sup> Esta incapacidad, a su vez, puede generar una enfermedad crónica activa (CAEBV), que pone en peligro la vida del hospedero y se caracteriza por una carga viral alta en la sangre. Además, favorece la activación constante de células mieloides (debido a la secreción de citocinas, principalmente IFN-γ por células T), lo que resulta en linfocitosis hemofagocítica.

ca. En un paciente con infección crónica activa por el virus Epstein-Barr, además de la infección de las células B, frecuentemente las células NK y T son infectadas por el virus, lo que genera linfomas de células T y NK.<sup>10,14</sup> Resulta interesante que estas son infectadas por el virus Epstein-Barr. En ese contexto, se ha propuesto que pueden infectarse en ausencia de CD21, mediante la transferencia directa de episomas virales.<sup>40</sup> Además, se piensa que la trogocitosis (un fenómeno caracterizado por el intercambio de fragmentos de la membrana celular externa entre células al momento de la formación de conjugados celulares) puede favorecer la infección.<sup>7</sup>

Entre los principales genes que afectan la función de las células citotóxicas, debido a la infección del virus Epstein-Barr, se encuentran: *PRF1*, *UNC13D*, *LYST* y *STXBP2*, defectos que alteran la expresión de las proteínas líticas y/o del tránsito vesicular.<sup>31,41-43</sup> Además, los defectos en *ITK*, *PI3KCD*, *RASGRP1* y *ZAP70*, componentes implicados en la vía de activación del receptor de las células T, también se incapacitan para eliminar el virus.<sup>39,44-46</sup> Por su parte, las mutaciones en los genes que codifican para moléculas de coestimulación en las células NK y T, por ejemplo: *CD27*, *CD70* y *TNFRSF9*, así como en el transportador de magnesio *MAGT1* (implicado en la expresión de uno de los receptores más potentes [NKG2D] en estas células), afectan severamente la respuesta hacia el virus Epstein-Barr.<sup>47-50</sup> Adicionalmente, las mutaciones con pérdida de función en los genes *XIAP*, *MCM4*, *GATA2*, *CTPS1* y *STK4*, que participan en el desarrollo, diferenciación o expansión de células inmunitarias (entre ellas células T específicas para EBV), también predisponen a neoplasias malignas asociadas con este virus.<sup>51-54</sup> Finalmente, quizá los defectos genéticos en *SH2D1A*, caracterizados por incapacidad para generar la proteína SAP, son ejemplos clásicos de inmunodeficiencias primarias que predisponen fuertemente a enfermedades linfoproliferativas asociadas con el virus Epstein-Barr. La molécula SAP es una proteína adaptadora relacionada con los receptores de la familia SLAM, que permite potenciar las respuestas citotóxicas de las células NK y T CD8+; estas células expresan 2B4 y NTB-A, dos receptores de la familia SLAM que al asociarse con SAP regulan el rearrreglo del citoesqueleto y la formación de conjugados celulares. Consecuentemente, en ausencia de SAP, 2B4 y NTB-A no potencian (en todo caso inhiben) una respuesta citotóxica. Por lo tanto, la incapacidad para eliminar a las células B EBV-positivas conduce a procesos linfoproliferativos graves.<sup>55-57</sup> La **Figura 3** expone la incapacidad para eliminar el virus Epstein-Barr, lo que resulta en procesos patológicos graves en hospederos inmunocomprometidos.

Lo anterior sigue resaltando la necesidad de cooperación entre las células NK y T CD8+ para prevenir o limitar la infección primaria durante el ciclo lítico (principalmente por células NK) y concentrarse en eliminar la expansión ilimitada de las células B, que se encuentran en estadio de latencia III del virus Epstein-Barr (principalmente por células T CD8+).<sup>7</sup> Sin embargo, los defectos genéticos que sigan afectando el desarrollo y la función efectora de las células citotóxicas, seguirán siendo una puerta de entrada para alteraciones graves causadas por este virus. **Figura 4**

Una de las alternativas para eliminar la infección por el virus Epstein-Barr en pacientes inmunocomprometidos es



**Figura 3.** Algoritmo que evidencia la incapacidad para controlar la infección por el virus Epstein-Barr.

el agotamiento de las células B. En este contexto, se ha demostrado que rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20 (anti-CD20), es un fármaco prometedor en el tratamiento de linfomas de células B y en ciertos trastornos linfoproliferativos causados por el virus Epstein-Barr.<sup>58,59</sup> Puesto que CD20 se expresa de manera abundante en las células B, la terapia va dirigida principalmente hacia estas células, que representa el reservorio donde se aloja el virus Epstein-Barr. Sin embargo, no todos los pacientes responden de manera favorable con rituximab.<sup>58,59</sup> En ese sentido, el mejor entendimiento del mecanismo de acción de rituximab y su relación con otros componentes del sistema inmunitario (por ejemplo, con las células NK, macrófagos y proteínas del complemento) puede contribuir con nuevas estrategias para el tratamiento eficaz de procesos linfoproliferativos y tumorales causados por el virus Epstein-Barr.

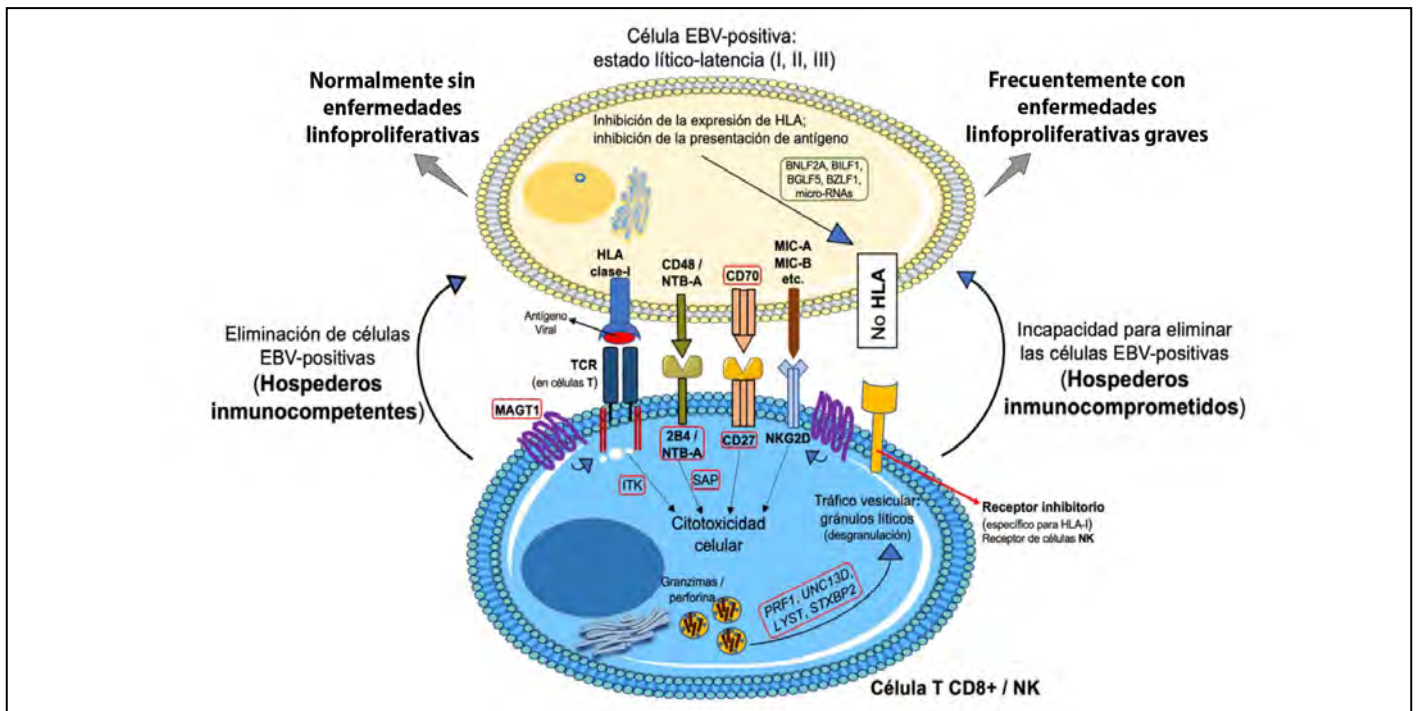
### Virus Epstein-Barr como detonante de enfermedades autoinmunes

La infección por el virus Epstein-Barr es una de las principales causas de enfermedades sistémicas autoinmunes. Se ha sugerido que las respuestas humorales y celulares dirigidas hacia antígenos del virus Epstein-Barr son capaces de reaccionar contra antígenos celulares propios (reacción cruzada). Asimismo, la producción de autoanticuerpos por células B autorreactivas, activadas por el virus, parece ser otro mecanismo implicado con la autoinmunidad.<sup>60</sup> En este sentido, la presentación crónica de antígenos virales también parece tener participación clave en la manifestación de estas enfermedades. La infección por el virus Epstein-Barr se ha relacionado con artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritema-

toso sistémico, entre otros. Si bien es cierto que estas enfermedades exhiben una predisposición genética, también sugiere que los factores ambientales (en este caso agentes infecciosos), hormonales o inmunológicos incrementan la probabilidad de padecerlas.<sup>60</sup> A continuación se mencionan, de manera general, algunos hallazgos que han permitido relacionar la infección del virus Epstein-Barr con estas enfermedades.

Uno de los marcadores biológicos en pacientes con artritis reumatoide son los anticuerpos anti-péptidos citrulinados (anticuerpos contra proteínas citrulinadas), específicos de la enfermedad. Dichos anticuerpos son capaces de reconocer péptidos citrulinados provenientes del factor transcripcional EBNA2. La molécula HLA-DRB1 representa uno de los principales factores genéticos en la artritis reumatoide (y otras enfermedades autoinmunes), y se ha sugerido que la proteína gp42 del EBV se une preferentemente a ciertos haplotipos de esa molécula, facilitando la internalización del virus a la célula.<sup>61,62</sup> Otro hallazgo a considerar en la artritis reumatoide es la detección del virus Epstein-Barr en líquido sinovial.<sup>63,64</sup> Respecto al lupus eritematoso sistémico, se ha encontrado que ciertos anticuerpos dirigidos contra la proteína EBNA1, son capaces de reconocer autoantígenos específicos de lupus, por lo que el virus Epstein-Barr puede funcionar como desencadenante potencial de esta enfermedad.<sup>65</sup>

Es altamente probable que el virus Epstein-Barr represente uno de los principales factores ambientales en la patogénesis de la esclerosis múltiple.<sup>66</sup> Uno de los estudios más completos realizados hasta la fecha reportó que la infección por el virus Epstein-Barr incrementa 32 veces más la probabilidad de padecer esclerosis múltiple.<sup>67</sup> Asimismo, el riesgo de sufrir esclerosis múltiple aumen-



**Figura 4. Las células infectadas por el virus Epstein-Barr son eliminadas por células NK y T CD8+.** Las células EBV-positivas incrementan o reducen la expresión de diferentes moléculas de superficie celular, que participan como ligandos y permiten, o no, la activación de las células NK y T CD8+. La imagen muestra algunos receptores que comparten estas células y participan en la eliminación del virus Epstein-Barr. Inicialmente, las células citotóxicas pueden activarse a través del TCR (T CD8+), y después los receptores de co-estimulación, co-activadores (CD27, 2B4, NTB-A, NKG2A) y proteínas de señalización (ITK, SAP) potencian la activación inicial, asegurando la eliminación de células EBV-positivas. Las células NK pueden activarse mediante NKG2D, 2B4 y NTB-A, además, la baja o nula expresión de HLA-I en las células EBV-positivas favorece aún más la activación de estas células; los receptores de inhibición en las células NK reconocen como ligando a moléculas HLA-I, en ausencia de estas últimas, las células NK no reciben señales negativas y son capaces de responder de manera potente por estímulos de activación. MAGT1 incrementa la activación del TCR y la expresión de NKG2D. Los recuadros en color rojo exponen algunas de las proteínas o genes que afectan la respuesta al virus Epstein-Barr. El recuadro en color verde muestra algunas de las moléculas que inhiben la presentación de antígeno. El círculo en color azul, en el núcleo de la célula EBV-positiva, representa el ADN del virus Epstein-Barr.

ta cuando la infección primaria por el virus Epstein-Barr ocurre después de los 10 años de edad, un efecto que también puede relacionarse con mononucleosis infecciosa. Además, en muestras de líquido cefalorraquídeo se han encontrado anticuerpos capaces de reconocer antígenos provenientes de EBNA1 y EBNA2, así como células T citotóxicas que pueden reaccionar contra péptidos de las proteínas del ciclo lítico.<sup>68,69</sup> Otro punto que favorece esta idea es que la disminución de las células B en pacientes con esclerosis múltiple se asocia con baja actividad de la enfermedad, por lo que quizá estas células participan de manera importante en la enfermedad.<sup>70</sup>

La influencia del virus Epstein-Barr en estas enfermedades sistémicas autoinmunes aún no es del todo clara; sin embargo, las investigaciones emprendidas hasta hoy señalan que el virus Epstein-Barr representa un factor ambiental a considerar durante la patogénesis de autoinmunidad. Además de estas enfermedades existen otras relacionadas con el virus.<sup>71,72</sup> Por lo tanto, es posible pensar que un ambiente proinflamatorio crónico (por ejemplo, en una infección crónica por EBV) puede provocar enfermedades sistémicas autoinmunes u órgano-específicas.

### Requerimiento de una vacuna efectiva contra el virus Epstein-Barr

El desarrollo de vacunas para prevenir la infección por el virus Epstein-Barr comenzó hace más de 30 años, utili-

zando la glicoproteína gp350 como blanco principal.<sup>73</sup> Las estrategias implementadas en la búsqueda de una vacuna efectiva incluyen: subunidades o epítomos provenientes del virus Epstein-Barr, vacunas de ADN, vacunas basadas en nanopartículas, vectores virales, partículas tipo virus y vacunas dirigidas a células dendríticas (enfocadas en la presentación de antígenos virales). La mayor parte de esas vacunas han utilizado gp350 como el inmunógeno principal; pero otros inmunógenos utilizados actualmente incluyen: gH, gL, gB, gp42, gp220, BZLF-1, LMP1, LMP2, EBNA-1, EBNA-2 y EBNA-3.<sup>73,74</sup> No obstante, en las pruebas clínicas efectuadas en humanos, se ha observado que ninguna vacuna ha sido capaz de prevenir la infección del virus; pero sí de reducir la incidencia de mononucleosis infecciosa.

En la actualidad se encuentran dos vacunas en fase I: la primera usa tecnología de nanopartículas, con gp350 como inmunógeno (NCT04645147) y la segunda implementa la tecnología de ARN mensajero (mRNA-1189, NCT05164094) como inmunógeno para gH, gL, gp42 y gp220.<sup>73-75</sup> Debido a la complejidad de la infección por el virus Epstein-Barr (estado lítico y los estados de latencia), resulta alentador pensar en el desarrollo de otras vacunas dirigidas a más de una proteína, incluso en nuevos adyuvantes, capaces de incrementar su efectividad. Por lo tanto, las pruebas clínicas completadas hasta ahora representan información valiosa, que hacen más claro el

camino y muestran qué obstáculos hay que vencer para conseguir una vacuna segura y eficaz. En este sentido, con las vacunas que actualmente permanecen en fase I, la implementación de nuevos adyuvantes y el avance científico, es posible pensar en el desarrollo de una vacuna que evite la infección por el virus Epstein-Barr.

## DISCUSIÓN

La infección por el virus Epstein-Barr es casi imperceptible en la mayoría de los hospederos.<sup>15,20,33</sup> Sin embargo, no es una infección benigna, pues se ha relacionado con más de siete diferentes alteraciones que ponen en riesgo la vida del hospedero; además, puede considerarse pandémico, porque más del 95% de la población adulta mundial muestra anticuerpos contra el virus.<sup>7,33</sup> Favorablemente, el sistema inmunitario cuenta con una maquinaria citotóxica capaz de frenar y eliminar la infección causada por el virus Epstein-Barr, para evitar la manifestación de neoplasias y otras complicaciones asociadas.<sup>10,32,76</sup> Esta revisión se enfocó en resaltar el papel esencial de las células NK y T CD8+ durante la infección por el virus Epstein-Barr. Sin embargo, otras células citotóxicas, principalmente de la respuesta innata (células T  $\gamma\delta$ , células NKT), también han demostrado participar activamente durante la eliminación del virus.<sup>32,76</sup> Las células innatas están listas para responder y no requieren de una presentación previa del agente microbiano para eliminarlo, por lo que el papel de estas células en el control y eliminación de agentes virales, especialmente en la infección por el virus Epstein-Barr, debiera tener mayor consideración.

La mayor parte de los errores innatos de la inmunidad informados hasta la fecha, relacionados con infección grave por el virus Epstein-Barr, involucran principalmente respuestas de las células T.<sup>7,33,38</sup> Esos hallazgos han demostrado que los defectos en la generación, activación, tránsito vesicular o expansión de células T específicas para el virus Epstein-Barr favorecen la manifestación de linfomas. Sin duda, la evidencia publicada permite resaltar lo esencial que son las células T en el control de este virus. Sin embargo, la función de las células NK durante la eliminación de esta infección ha generado mayor polémica,<sup>77,78</sup> y al parecer no ha quedado del todo claro lo importante que resultan para evitar procesos graves de la infección.<sup>34,79</sup> Se han descrito alrededor de 50 inmunodeficiencias primarias que afectan a las células NK;<sup>80</sup> siete de estas parecen afectar específicamente a dichas células. Interesantemente, estos defectos genéticos se acompañan de infecciones virales graves (entre ellas el virus Epstein-Barr) y procesos neoplásicos.<sup>38,81-83</sup> De modo que es posible argumentar que las células NK y T CD8+ no sólo son necesarias, sino que son las responsables directas durante el control y eliminación de la infección por el virus Epstein-Barr. Además, esto contrasta con el hecho de que no parece haber efectos redundantes en ausencia de células T ni NK para controlar la infección por el virus Epstein-Barr.

Un tema relevante durante el control del virus Epstein-Barr es la terapia celular y el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra ciertos tumores o células infectadas por el virus, sobre todo en pacientes altamente susceptibles a la infección o reactivación; sin duda representa un camino prometedor en sujetos con inmunodeficiencias adquiridas

(HIV/AIDS), trasplantados, o que reciben tratamiento con inmunosupresores.<sup>10,84,85</sup> En este contexto, es alentador el desarrollo de vacunas para incrementar la respuesta de las células T (y probablemente células NK), y no sólo para generar anticuerpos por células plasmáticas, en especial para ese tercio de la población joven – adulta que padece mononucleosis infecciosa durante la fase inicial de haber contraído el virus Epstein-Barr.

## CONCLUSIONES

Si bien es cierto que hasta la fecha no han sido fructíferos los esfuerzos implementados en el desarrollo de una vacuna efectiva, sobre todo porque no existe un biológico aprobado, capaz de prevenir la infección por el virus Epstein-Barr, los esfuerzos no tendrían que decaer; en todo caso deberán mantenerse firmes para lograr el objetivo buscado: generación de una vacuna capaz de prevenir la infección. Es importante resaltar que el desarrollo de una vacuna eficaz contra el virus Epstein-Barr no solo podría evitar procesos linfoproliferativos y otros tumores malignos asociados con este virus, sino que también podría contribuir a reducir, controlar o evitar la aparición de ciertas enfermedades autoinmunes sistémicas u órgano-específicas relacionadas con el virus. El seguimiento y estudio de pacientes con errores innatos de la inmunidad, que predispongan a una infección grave por el virus Epstein-Barr, proporcionará un panorama más claro de los aspectos genéticos, epigenéticos, inmunitarios y celulares implicados en el control de la infección. En consecuencia, los estudios pueden generar nuevas estrategias terapéuticas para el control de la infección y enfermedades desencadenadas por este virus que afecta a pacientes de todo el mundo.

## Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Financiamiento

El presente artículo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

## REFERENCIAS

1. Magrath I. Denis Burkitt and the African lymphoma. *Ecanter-medicalscience*. 2009; 3 (1). doi: 10.3332/ECANCER.2009.159
2. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in african children. *Br J Surg*. 1958; 46 (197): 218-223. doi: 10.1002/BJS.18004619704
3. Epstein A. Why and how epstein-barr virus was discovered 50 years ago. *Epstein Barr Virus*. 2015; 1: 3-15. doi: 10.1007/978-3-319-22822-8\_1/COVER
4. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from burkitt's lymphoma. *Lancet* (London, England). 1964; 1 (7335): 702-703. doi: 10.1016/S0140-6736(64)91524-7
5. Shope T, Dechairo D, Miller G. Malignant Lymphoma in Cottontop Marmosets after Inoculation with Epstein-Barr Virus. *Proc Natl Acad Sci*. 1973; 70 (9): 2487-2491. doi: 10.1073/PNAS.70.9.2487
6. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer* 2016; 16 (12): 789-802. doi: 10.1038/nrc.2016.92









7. Latour S, Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: Lessons from genetic diseases. *Immunol Rev.* 2019; 291 (1): 174-189. doi: 10.1111/imr.12791
8. Spear PG, Longnecker R. Herpesvirus Entry: an Update. *J Virol.* 2003; 77 (19): 10179-10185. doi: 10.1128/JVI.77.19.10179-10185.2003/ASSET/E0C41003-6048-4027-B047-DDD182837D2F/ASSETS/GRAPHIC/JV1930587002.JPEG
9. Tangye SG. Genetic susceptibility to EBV infection: insights from inborn errors of immunity. *Hum Genet.* 2020; 139 (6-7): 885-901. doi: 10.1007/s00439-020-02145-3
10. Münz C. Cytotoxicity in Epstein Barr virus specific immune control. *Curr Opin Virol.* 2021; 46: 1-8. doi: 10.1016/j.coviro.2020.07.011
11. Khan G, Hashim MJ. Global burden of deaths from Epstein-Barr virus attributable malignancies 1990-2010. *Infect Agent Cancer.* 2014; 9 (1). doi: 10.1186/1750-9378-9-38
12. Chijioke O, Landtwing V, Münz C. NK cell influence on the outcome of primary Epstein-Barr virus infection. *Front Immunol.* 2016; 7: 1-7. doi: 10.3389/fimmu.2016.00323
13. Münz C. Natural killer cell responses to human oncogenic  $\gamma$ -herpesvirus infections. *Semin Immunol.* 2022; 60: 101652. doi: 10.1016/j.smim.2022.101652
14. Cruz-Muñoz ME, Fuentes-Pananá EM. Beta and gamma human herpesviruses: Agonistic and antagonistic interactions with the host immune system. *Front Microbiol.* 2018; 8. doi: 10.3389/fmicb.2017.02521
15. Münz C. Epstein Barr virus – a tumor virus that needs cytotoxic lymphocytes to persist asymptotically. *Curr Opin Virol.* 2016; 20: 34-39. doi: 10.1016/j.coviro.2016.08.010
16. Calvani M, Alessandri C, Paolone G, Rosengard L, et al. Correlation between Epstein Barr virus antibodies, serum IgE and atopic disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 1997; 8 (2): 91-96. doi: 10.1111/J.1399-3038.1997.TB00150.X
17. Nilsson C, Larsson-Sigfrinius AK, Montgomery SM, et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus are differentially associated with numbers of cytokine-producing cells and early atopy. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (4): 509-517. doi: 10.1111/J.1365-2222.2008.03147.X
18. Barton ES, White DW, Cathelyn JS, et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nat* 2007; 447 (7142): 326-329. doi: 10.1038/nature05762
19. Cohen JI, Fauci AS, Varmus H, Nabel GJ. Epstein-Barr virus: An important vaccine target for cancer prevention. *Sci Transl Med.* 2011; 3 (107): 3-6. doi: 10.1126/scitranslmed.3002878
20. Tangye SG, Palendira U, Edwards ESJ. Human immunity against EBV-lessons from the clinic. *J Exp Med.* 2017; 214 (2): 269-283. doi: 10.1084/jem.20161846
21. Jiang R, Gu X, Nathan CA, Hutt-Fletcher L. Laser-capture microdissection of oropharyngeal epithelium indicates restriction of Epstein-Barr virus receptor/CD21 mRNA to tonsil epithelial cells. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37 (10): 626-633. doi: 10.1111/J.1600-0714.2008.00681.X
22. Rensing ME, Gram AM, Gram AM, Hooykaas MJG, et al. Immune Evasion by Epstein-Barr Virus. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015; 391: 355-381. doi: 10.1007/978-3-319-22834-1\_12
23. Münz C. Immune Escape by Non-coding RNAs of the Epstein Barr Virus. *Front Microbiol.* 2021; 12: 1-9. doi: 10.3389/fmicb.2021.657387
24. Houldcroft CJ, Kellam P. Host genetics of Epstein-Barr virus infection, latency and disease. *Rev Med Virol.* 2015; 25 (2): 71-84. doi: 10.1002/rmv.1816
25. Hochberg D, Middeldorp JM, Catalina M, Sullivan JL, et al. Demonstration of the Burkitt's lymphoma Epstein-Barr virus phenotype in dividing latently infected memory cells in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101 (1): 239-244. doi:10.1073/PNAS.2237267100
26. Laichalk LL, Thorley-Lawson DA. Terminal Differentiation into Plasma Cells Initiates the Replicative Cycle of Epstein-Barr Virus In Vivo. *J Virol.* 2005; 79 (2): 1296-1307. doi: 10.1128/JVI.79.2.1296-1307.2005/ASSET/8631D52B-4C32-4ABE-B675-093AB3595AA4/ASSETS/GRAPHIC/ZJV0020556890008.JPEG
27. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, et al. Functions of natural killer cells. 2008; 9 (5): 503-510. doi: 10.1038/ni1582
28. Prager I, Watzl C. Mechanisms of natural killer cell-mediated cellular cytotoxicity. *J Leukoc Biol.* 2019; 105 (6): 1319-1329. doi: 10.1002/JLB.MR0718-269R
29. Della Chiesa M, De Maria A, Muccio L, Bozzano F, et al. Human NK Cells and Herpesviruses: Mechanisms of Recognition, Response and Adaptation. *Front Microbiol.* 2019; 10: 1-9. doi:10.3389/fmicb.2019.02297
30. Zhang N, Bevan MJ. CD8+ T Cells: Foot Soldiers of the Immune System. *Immunity.* 2011; 35 (2): 161-168. doi: 10.1016/j.immuni.2011.07.010
31. Cohen JI. Primary Immunodeficiencies Associated with EBV Disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015; 390 (Pt 1): 241-265. doi: 10.1007/978-3-319-22822-8\_10
32. Rickinson AB, Long HM, Palendira U, Münz C, et al. Cellular immune controls over Epstein-Barr virus infection: New lessons from the clinic and the laboratory. *Trends Immunol.* 2014; 35 (4): 159-169. doi: 10.1016/j.it.2014.01.003
33. Tangye SG, Latour S. Primary immunodeficiencies reveal the molecular requirements for effective host defense against EBV infection. *Blood.* 2020; 135 (9): 644-655. doi: 10.1182/BLOOD.2019000928
34. Shaw RK, Issekutz AC, Fraser R, et al. Bilateral adrenal EBV-associated smooth muscle tumors in a child with a natural killer cell deficiency. Published online 2012. doi: 10.1182/blood-2011-10-385377
35. Strowig T, Brilot F, Arrey F, et al. Tonsillar NK Cells Restrict B Cell Transformation by the Epstein-Barr Virus via IFN- $\gamma$ . *PLOS Pathog.* 2008; 4 (2): e27. doi: 10.1371/JOURNAL.PPAT.0040027
36. Lanier LL. NKG2D receptor and its ligands in host defense. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3 (6): 575-582. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0098
37. Antsiferova O, Müller A, Rämmer PC, et al. Adoptive transfer of EBV specific CD8+ T cell clones can transiently control EBV infection in humanized mice. *PLoS Pathog.* 2014; 10 (8). doi:10.1371/JOURNAL.PPAT.1004333
38. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. Springer US; 2022. doi:10.1007/s10875-022-01289-3
39. Kuehn HS, Niemela JE, Rangel-Santos A, et al. Loss-of-function of the protein kinase C  $\delta$  (PKC $\delta$ ) causes a B-cell lymphoproliferative syndrome in humans. *Blood.* 2013; 121 (16): 3117-3125. doi: 10.1182/BLOOD-2012-12-469544
40. Lee JH, Choi J, Ahn YO, Kim TM, et al. CD21-independent Epstein-Barr virus entry into NK cells. *Cell Immunol.* 2018; 327: 21-25. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.01.011
41. Rohr J, Beutel K, Maul-Pavicic A, et al. Atypical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis due to mutations in UNC13D and STXBP2 overlaps with primary immunodeficiency diseases. *Haematologica.* 2010; 95 (12): 2080-2087. doi: 10.3324/HAEMATOL.2010.029389
42. Katano H, Ali MA, Patera AC, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation. *Blood.* 2004; 103 (4): 1244-1252. doi: 10.1182/BLOOD-2003-06-2171
43. Sheng L, Zhang W, Gu J, Shen K, et al. Novel mutations of STXBP2 and LYST associated with adult haemophagocytic lymphohistiocytosis with Epstein-Barr virus infection: a case report. *BMC Med Genet.* 2019; 20 (1). doi: 10.1186/S12881-019-0765-3

44. Linka RM, Risse SL, Bienemann K, et al. Loss-of-function mutations within the IL-2 inducible kinase ITK in patients with EBV-associated lymphoproliferative diseases. *Leukemia*. 2012; 26 (5): 963-971. doi: 10.1038/LEU.2011.371
45. Winter S, Martin E, Boutboul D, et al. Loss of RASGRP1 in humans impairs T-cell expansion leading to Epstein-Barr virus susceptibility. *EMBO Mol Med*. 2018; 10 (2): 188-199. doi: 10.15252/EMMM.201708292
46. Hoshino A, Takashima T, Yoshida K, et al. Dysregulation of Epstein-Barr Virus Infection in Hypomorphic ZAP70 Mutation. *J Infect Dis*. 2018; 218 (5): 825-834. doi: 10.1093/INFDIS/JIY231
47. Salzer E, Daschkey S, Choo S, et al. Combined immunodeficiency with life-threatening EBV-associated lymphoproliferative disorder in patients lacking functional CD27. *Haematologica*. 2013; 98 (3): 473-478. doi: 10.3324/HAEMATOL.2012.068791
48. Abolhassani H, Edwards ESJ, Ikinciogullari A, et al. Combined immunodeficiency and Epstein-Barr virus-induced B cell malignancy in humans with inherited CD70 deficiency. *J Exp Med*. 2017; 214 (1): 91-106. doi: 10.1084/JEM.20160849
49. Alosaimi MF, Hoening M, Jaber F, et al. Immunodeficiency and EBV-induced lymphoproliferation caused by 4-1BB deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144 (2): 574-583.e5. doi: 10.1016/J.JACI.2019.03.002
50. Li FY, Chaigne-Delalande B, Su H, Uzel G, et al. XMEN disease: a new primary immunodeficiency affecting Mg2+ regulation of immunity against Epstein-Barr virus. *Blood*. 2014; 123 (14): 2148-2152. doi: 10.1182/BLOOD-2013-11-538686
51. Latour S, Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. *Semin Cell Dev Biol*. 2015; 39: 115-123. doi: 10.1016/J.SEMCDB.2015.01.015
52. Cohen JI, Dropulic L, Hsu AP, et al. Association of GATA2 Deficiency With Severe Primary Epstein-Barr Virus (EBV) Infection and EBV-associated Cancers. *Clin Infect Dis*. 2016; 63 (1): 41-47. doi: 10.1093/CID/CIW160
53. Gineau L, Cognet C, Kara N, et al. Partial MCM4 deficiency in patients with growth retardation, adrenal insufficiency, and natural killer cell deficiency. *J Clin Invest*. 2012; 122 (3): 821-832. doi: 10.1172/JCI61014
54. Martin E, Palmic N, Sanquer S, et al. CTP synthase 1 deficiency in humans reveals its central role in lymphocyte proliferation. *Nature*. 2014; 510 (7504): 288-292. doi: 10.1038/NATURE13386
55. Nagy N, Klein E. Deficiency of the proapoptotic SAP function in X-linked lymphoproliferative disease aggravates Epstein-Barr virus (EBV) induced mononucleosis and promotes lymphoma development. *Immunol Lett*. 2010; 130 (1-2): 13-18. doi: 10.1016/J.IMLET.2010.01.002
56. Palendira U, Low C, Chan A, et al. Molecular Pathogenesis of EBV Susceptibility in XLP as Revealed by Analysis of Female Carriers with Heterozygous Expression of SAP. *PLOS Biol*. 2011; 9 (11): e1001187. doi: 10.1371/JOURNAL.PBIO.1001187
57. Panchal N, Booth C, Cannons JL, Schwartzberg PL. X-linked lymphoproliferative disease type 1: A clinical and molecular perspective. *Front Immunol*. 2018; 9: 666. doi: 10.3389/FIMMU.2018.00666/BIBTEX
58. Weiner GJ. Rituximab: Mechanism of Action. *Semin Hematol*. 2010; 47 (2): 115-123. doi: 10.1053/J.SEMINHEMATOL.2010.01.011
59. Mark BJ, Knutsen AP. Rituximab Treatment to Control Epstein-Barr Virus (EBV) Infection in X-Linked Lymphoproliferative Disorder (XLP). *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117 (2): S106. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.424
60. Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021; 11: 1-13. doi: 10.3389/fimmu.2020.587380
61. Trier NH, Holm BE, Heiden J, et al. Antibodies to a strain-specific citrullinated Epstein-Barr virus peptide diagnoses rheumatoid arthritis. *Sci Reports* 2018 81. 2018;8(1):1-11. doi:10.1038/s41598-018-22058-6
62. Trier N, Izarzugaza J, Chailyan A, Marcatili P, Houen G. Human MHC-II with Shared Epitope Motifs Are Optimal Epstein-Barr Virus Glycoprotein 42 Ligands—Relation to Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (1): 317. doi: 10.3390/IJMS19010317
63. Masuoka S, Kusunoki N, Takamatsu R, et al. Epstein-Barr virus infection and variants of Epstein-Barr nuclear antigen-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018; 13 (12). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0208957
64. Croia C, Serafini B, Bombardieri M, et al. Epstein-Barr virus persistence and infection of autoreactive plasma cells in synovial lymphoid structures in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (9): 1559-1568. doi: 10.1136/ANNRHEUMDIS-2012-202352
65. Harley J, joint JJ-B of the N hospital for, 2006 undefined. Epstein-Barr virus infection induces lupus autoimmunity. search.ebscohost.com. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=19369719&AN=22973199&h=tV50ZeUiUTy7XgrpUdnOYH93VEmZQ73NvtTuGDVwAZXF5D4cDncJA7Di3cpWTxjqbz7COXulpV4IA8Ph5aw%3D%3D&crl=c>
66. Läderach F, Münz C. Epstein Barr Virus Exploits Genetic Susceptibility to Increase Multiple Sclerosis Risk. *Microorg* 2021; 9 (11): 2191. doi: 10.3390/MICROORGANISMS9112191
67. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022; 375 (6578): 296-301. doi: 10.1126/SCIENCE.ABJ8222
68. Wang Z, Kennedy PG, Dupree C, et al. Antibodies from Multiple Sclerosis Brain Identified Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 1 & 2 Epitopes which Are Recognized by Oligoclonal Bands. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021; 16 (3): 567-580. doi: 10.1007/S11481-020-09948-1/FIGURES/6
69. Van Nierop GP, Mautner J, Mitterreiter JG, Hintzen RQ, et al. Intrathecal CD8 T-cells of multiple sclerosis patients recognize lytic Epstein-Barr virus proteins. *Mult Scler*. 2016; 22 (3): 279-291. doi: 10.1177/1352458515588581
70. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376 (3): 221-234. doi: 10.1056/NEJM0A1601277
71. Barzilai O, Sherer Y, Ram M, Izhak D, et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: Are they truly notorious? A preliminary report. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1108: 567-577. doi: 10.1196/ANNALS.1422.059
72. Temajo NO, Howard N. The mosaic of environment involvement in autoimmunity: The abrogation of viral latency by stress, a non-infectious environmental agent, is an intrinsic prerequisite prelude before viruses can rank as infectious environmental agents that trigger autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2014; 13 (6): 635-640. doi: 10.1016/J.AUTREV.2013.12.003
73. Zhong L, Krummenacher C, Zhang W, et al. Urgency and necessity of Epstein-Barr virus prophylactic vaccines. *NPJ Vaccines* 2022; 7 (1): 1-14. doi: 10.1038/s41541-022-00587-6
74. Cui X, Snapper CM. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Front Immunol*. 2021; 12: 4081. doi: 10.3389/FIMMU.2021.734471/BIBTEX
75. Cohen JI. Vaccine development for Epstein-Barr virus. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1045: 477-493. doi: 10.1007/978-981-10-7230-7\_22/COVER
76. Münz C. Epstein-Barr virus-specific immune control by innate lymphocytes. *Front Immunol*. 2017; 8: 1-7. doi: 10.3389/fimmu.2017.01658
77. Vély F, Barlogis V, Vallentin B, et al. Evidence of innate lymphoid cell redundancy in humans. *Nat Immunol*. 2016; 17 (11): 1291-1299. doi: 10.1038/ni.3553
78. Djaoud Z, Guethlein LA, Horowitz A, et al. Two alternate strategies for innate immunity to Epstein-Barr virus: One using

- NK cells and the other NK cells and  $\gamma\delta$  T cells. *J Exp Med.* 2017; 214 (6): 1827-1841. doi: 10.1084/JEM.20161017
79. Biron CA, Byron KS, Sullivan JL. Severe Herpesvirus Infections in an Adolescent without Natural Killer Cells. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198906293202605>. 1989; 320 (26): 1731-1735. doi: 10.1056/NEJM198906293202605
80. Orange JS. Natural killer cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132 (3): 515-525. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.020
81. Orange JS, Mace EM, French AR, Yokoyama WM, et al. Comment on: Evidence of innate lymphoid cell redundancy in humans. *Nat Immunol.* 2018; 19 (8): 788-789. doi: 10.1038/s41590-018-0164-5
82. Mace EM, Orange JS. Genetic causes of human NK cell deficiency and their effect on NK cell subsets. *Front Immunol.* 2016; 7: 545. doi: 10.3389/FIMMU.2016.00545/BIBTEX
83. Mace EM, Paust S, Conte MI, et al. Human NK cell deficiency as a result of biallelic mutations in MCM10. *J Clin Invest.* 2020; 130 (10): 5272-5286. doi: 10.1172/JCI134966
84. Grant ML, Bollard CM. Cell therapies for hematological malignancies: don't forget non-gene-modified t cells! Published online 2017. doi: 10.1016/j.blre.2017.11.004
85. Icheva V, Kayser S, Wolff D, et al. Adoptive transfer of Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen 1-specific T cells as treatment for EBV reactivation and lymphoproliferative disorders after allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (1): 39-48. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8495

# Rinorrea de líquido cefalorraquídeo secundaria a carcinoma etmoidal: reporte de caso

## Cerebrospinal fluid rhinorrhea secondary to ethmoidal carcinoma: case report

Bryan Eduardo García-López<sup>1</sup> , Diana Mondragón-García<sup>1</sup> , Abigail Morán-Domínguez<sup>1</sup> ,  
Itzel Yoselin Sánchez-Pérez<sup>2</sup> , Guillermo Velázquez-Sámano<sup>2</sup> , Andrea Aida Velasco-Medina<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

<sup>2</sup> Hospital General de México, "Dr. Eduardo Liceaga", Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Ciudad de México, México

Fecha de recepción: 01/03/2023

Fecha de aceptación: 22/06/2023

Fecha de publicación: 01/02/2024

\*Correspondencia: Andrea Aida Velasco Medina. Email: andreavelasco@hotmail.com

## Resumen

**Antecedentes:** En 1679 se describió el primer caso de rinorrea de líquido cefalorraquídeo. En 1826 se reportó como causa una fistula entre el espacio subaracnoideo y la cavidad nasal. Para 1903 se propuso el análisis químico como criterio diagnóstico. En México sólo se han reportado 32 casos de rinorrea de líquido cefalorraquídeo.

**Reporte de caso:** Paciente femenina de 49 años, con antecedente de poliposis nasal, rinorrea abundante y cefalea, quien acudió a consulta para descartar rinitis alérgica. Luego de la anamnesis y la exploración física se sospechó de fuga de líquido cefalorraquídeo secundaria a fístula nasal. Con la histoquímica de moco, tomografía de cráneo y biopsia del pólipo nasal se estableció el diagnóstico de fístula etmoidal secundaria a carcinoma.

**Conclusión:** La fístulas espontáneas son excepcionales, pueden erosionar el hueso y los tejidos adyacentes. El diagnóstico se establece con la historia clínica y los antecedentes médicos, además de estudios complementarios y la determinación de Beta-2-transferrina en moco.

**Palabras clave:** Rinorrea; Líquido cefalorraquídeo; Fístula; Carcinoma; Pólipo nasal.

## Abstract

**Background:** The first report of cerebrospinal fluid rhinorrhea (CSFR) was described in 1679. In 1826 it was reported that one of the possible causes of CSFR was a fistula between the subarachnoid space and the nasal cavity. In 1903, chemical analysis of the fluid was proposed as a diagnostic criterion. In Mexico there has been 32 case reports.

**Case report:** Forty-nine years old female with a history of nasal polyposis, profuse rhinorrhea and cephalgia who attends the allergy department with the suspicion of allergic rhinitis. After anamnesis and physical evaluation, CSFR was suspected. Chemical analysis of the fluid, head CT and biopsy of nasal polyp were performed. An ethmoidal fistula associated with carcinoma was confirmed.

**Conclusions:** Spontaneous fistulas are rare but can erode the bone and adjacent tissues. Diagnosis is based on the clinical findings, patient's history and complementary studies such as beta-2-transferrin determination in nasal fluid.

**Keywords:** Rhinorrhea; Cerebrospinal fluid; Fistula; Carcinoma; Nasal polyposis.

## ANTECEDENTES

En 1676 Willis describió el primer caso de fístula de líquido cefalorraquídeo y en 1826 Miller informó la primera autopsia con hallazgo de una fístula entre la cavidad nasal y el espacio subaracnoideo. En 1903, Tillaux propuso el análisis químico como criterio diagnóstico de rinorrea en casos dudosos.<sup>1</sup> En 1926 Daddy reportó la primera reparación intracraneal exitosa por fuga de líquido cefalorraquídeo.<sup>2</sup>

En México se emprendió un estudio que incluyó 32 casos de fístulas con fuga de líquido cefalorraquídeo en un periodo de 5 años, e informó que la etiología más frecuente fue la de origen espontáneo.<sup>3</sup>

La Sociedad Española de Radiología Médica señala que las fístulas de líquido cefalorraquídeo espontáneas suponen una incidencia del 8.6%, y representan una alteración poco frecuente.<sup>4</sup>

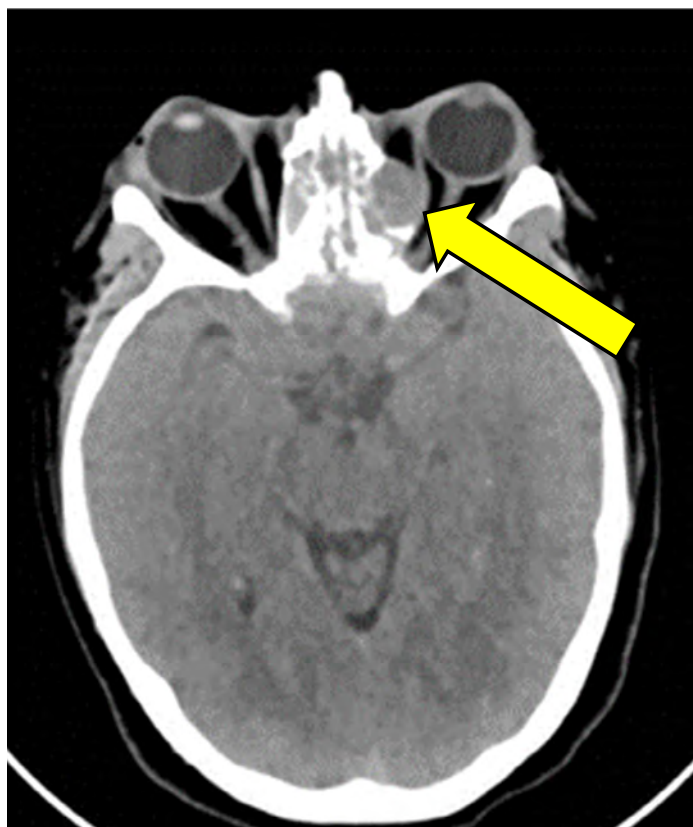
## REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 49 años, que inició su padecimiento en 2014 con estornudos, rinorrea continua, obstrucción nasal bilateral y cefalea frontal. Acudió con el facultativo, quien le prescribió mometasona intranasal, con mejoría parcial y posterior empeoramiento de la obstrucción nasal, agregándose anosmia. Los síntomas persistieron hasta el 2016, por lo que decidió acudir a valoración con el otorrinolaringólogo, quien suspendió el tratamiento con mometasona e indicó fenilefrina, sin mejoría clínica. La tomografía simple de nariz y senos paranasales evidenció la coexistencia de pólipos nasales, por lo que se decidió efectuar polipectomía en el 2017. Se practicó rinoseptoplastia y cauterización de cornetes, con mejoría de la anosmia y persistencia de la obstrucción de la narina derecha, agregándose episodios persistentes de epistaxis tres meses posteriores a la cirugía. En 2018 se realizó polipectomía del 80% de los pólipos, dejando el 20% residual por suspensión del procedimiento debido a sangrado profuso. Hasta el 2022 se reinició el seguimiento de la paciente, y en ese lapso persistieron los síntomas anteriores, agregándose anosmia, rinorrea anterior abundante y epistaxis.

A la exploración física se observó una masa aperlada, con aspecto de pólipo del lado derecho (**Figura 1**) y rinorrea hialina. Debido a la cefalea, rinorrea profusa y evolución del padecimiento, se sospechó de fuga de líquido cefalorraquídeo. Se obtuvo una muestra para citología de líquido cefalorraquídeo y se efectuaron estudios complementarios y tomografía de cráneo para descartar rinitis alérgica. La muestra de moco hialino informó: glucosa 58 mg/dL, proteínas en líquido cefalorraquídeo 666.76 mg/dL; IgE sérica total 347 UI/mL; vitamina D 23.84 ng/mL. La citología nasal reportó eosinófilos escasos +; coproparasitoscópico negativo; biometría hemática con eosinófilos  $0.10 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Se solicitó la determinación de  $\beta_2$ -transferina, pero la paciente no pudo realizarse el estudio en un laboratorio externo. La tomografía de cráneo mostró una lesión tumoral en el piso superior, en la lámina cribosa del etmoides (**Figura 2**), que provocaba presión y erosión del hueso; también se evidenció una fístula del lado derecho (**Figura 3**), con comunicación hacia la cavidad nasal. La biopsia de la lesión reportó múltiples fragmentos irregulares de tejido, que en conjunto medían 1.3 x 0.6 x 0.2 cm, de superficie homogénea, color



**Figura 1.** Tumoración en la fosa nasal derecha.



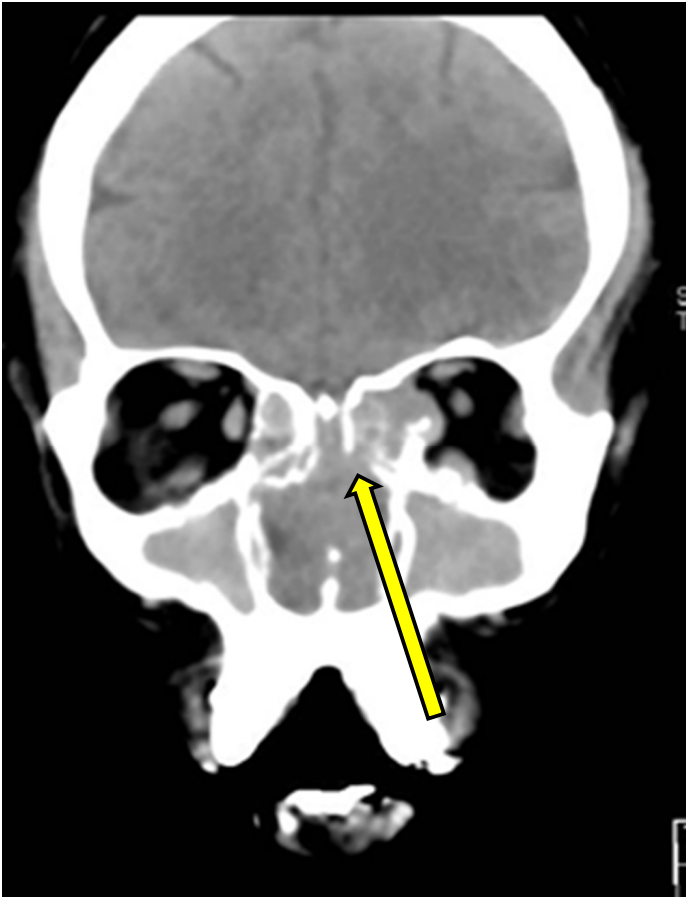
**Figura 2.** Tomografía de cráneo que evidencia una lesión tumoral en el piso superior de la lámina cribosa del etmoides, que provoca presión y exoftalmos leve del ojo derecho, además de erosión de la lámina cribosa, con fuga de líquido cefalorraquídeo.

blanco-grisáceo y consistencia blanda, compatible con tumor carcinóide. La paciente fue enviada al servicio de Oncología y Neurocirugía para tratamiento.

## DISCUSIÓN

Se expuso el caso de una paciente con rinorrea de líquido cefalorraquídeo secundaria a tumoración del sistema nervioso. De acuerdo con la bibliografía, para que exista





**Figura 3.** Tomografía de cráneo y senos paranasales, corte coronal, que muestra una lesión tumoral erosiva, que genera una fístula en la lámina cribosa del etmoides, del lado derecho.

una fuga de líquido cefalorraquídeo por la fosa nasal debe existir una vía de acceso o fístula que comunique ambas cavidades, provocada por un desgarro de la aracnoides o la duramadre, y así generar una comunicación del espacio subaracnoideo hacia el exterior.<sup>5</sup> De esta forma puede clasificarse el origen de las fístulas en:

- a) Fístulas traumáticas: su incidencia varía del 10 al 30% de todas las fracturas de la base del cráneo.<sup>5</sup> Consisten en alguna fractura del piso craneal por traumatismo, y suelen afectar la lámina cribosa, pared posterior del seno frontal, fosa craneal media en el seno esfenoidal o fosa craneal anterior.<sup>2</sup> En esta clasificación se incluyen las fístulas quirúrgicas o iatrogénicas (16% de los casos de rinorrea de líquido cefalorraquídeo), secundarias a una cirugía intranasal por intervención en los senos etmoidales o esfenoidales,<sup>1,2,5</sup> por ejemplo: reconstrucción septal, polipectomía o turbinectomía.
- b) Fístulas no traumáticas: también conocidas como espontáneas o idiopáticas (suponen del 3 al 4% de las fístulas); son excepcionales y se originan por alguna infección, tumor o malformación congénita (meningoencefalocele o encefalocele). Los tumores provocan erosión de las meninges y el hueso, con aumento de la presión intracraneal y, por consiguiente, cefalea.<sup>4,6</sup>

Al igual que en nuestra paciente, el cuadro clínico inicial aparece con rinorrea hialina abundante, náuseas, fotosensibilidad y cefalea.<sup>3-6</sup> Es importante recalcar que la rinorrea puede aumentar cuando los pacientes inclinan la cabeza hacia abajo. Es una alteración que puede confundirse fácilmente con

rinosinusitis, porque produce síntomas similares como: dolor facial, rinorrea, obstrucción nasal y anosmia, acompañada o no de pólipos nasales, asma y rinitis alérgica;<sup>7</sup> por tanto, debe considerarse en el diagnóstico diferencial.

El diagnóstico inicia con la sospecha clínica, lo que resulta confiable en el 60% de acuerdo con la bibliografía,<sup>6</sup> y se corrobora con estudios de laboratorio y de gabinete. Una de las características habituales es que la rinorrea empeora cuando se inclina la cabeza, como sucedía en la paciente del caso aquí expuesto. El moco puede ser de color opalino, sin turbidez, transparente, sabor dulce o ausencia de matices odoríferos.<sup>8</sup> La determinación de glucosa en la muestra de moco es un método rápido y costo-efectivo para la confirmación de líquido cefalorraquídeo, pero se ha demostrado una baja especificidad y sensibilidad como método diagnóstico de confirmación. En nuestro caso solicitamos la medición de glucosa por ser un estudio accesible en nuestro medio. El examen de referencia para la confirmación de fuga de líquido cefalorraquídeo es la determinación de beta-2 transferrina: una glicoproteína presente en este líquido, ausente en secreciones nasales.<sup>6,9,10</sup> El diagnóstico mediante estudios de imagen y la diferenciación del tipo de fístula puede incluir: tomografía de cráneo, resonancia magnética, cisterno-TC, cisterno-RNM; con la finalidad de valorar la anatomía ósea y localización de la fístula en relación con el parénquima.<sup>5,9</sup> En nuestra paciente fue útil la tomografía de cráneo, pues evidenció la masa tumoral. El tratamiento de elección de las fístulas espontáneas es la reparación quirúrgica con abordaje endoscópico transnasal, cuya tasa de éxito es del 90-100% entre el primer y segundo intento.<sup>2,5,9</sup>

Una de las limitaciones de este estudio fue la medición de beta-2 transferrina, pues no estaba disponible en nuestro medio y de forma no invasiva hubiera permitido conocer el origen de la rinorrea de la paciente.

## CONCLUSIONES

Las fístulas de líquido cefalorraquídeo son alteraciones poco frecuentes, pero deben considerarse en el diagnóstico diferencial de pacientes con rinorrea persistente, acompañada de cefalea; la fístula de líquido cefalorraquídeo no traumática es de baja incidencia. El objetivo de informar este caso es mostrar la importancia del diagnóstico en este tipo de pacientes. Debemos insistir que la sospecha clínica es decisiva, además de efectuar estudios de imagen relacionados con los hallazgos al interrogatorio y la exploración física. Las fístulas secundarias a tumores requieren el abordaje multidisciplinario y apoyo de otros servicios médicos cuando lo amerite.

## Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Financiamiento

No se requirieron fuentes de financiamiento para el presente trabajo.

## Consentimiento informado

La paciente firmó el consentimiento informado para su atención en el hospital, no se muestran datos que la identifiquen. Otorgó su consentimiento para la toma de fotografías de la lesión y de sus estudios, omitiendo datos que puedan identificarla.






## REFERENCIAS

1. Velázquez-Samano G, Anaya C, Torres E, Orea Hernández S, et al. Rinorrea de Líquido Cefalorraquídeo. *Rev Alergia Méx* 1990; 37 (2): 6.
2. Yadam YR, Parihar V, Pande S, Bajajaj J. Endoscopic Management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Asian J Neurosurg* 2016; 11 (3): 11.
3. Vivar E, Luengas R, Sánchez G. Experiencia en el cierre endoscópico de fístula. *An Otorrinolaringol Mex* 2017; 62 (2): 71-80. <https://otorrino.org.mx/article/experiencia-en-el-cierre-endoscopico-de-fistula-nasal-de-liquido-cefalorraquideo/>
4. Saleh E, Viñals-Julian R, Castell-Alcalá MV. Rinorrea secundaria a fístula espontánea de líquido cefalorraquídeo, una causa poco frecuente. *Rev Med Fam Aten Prim* 2017; 21 (15): 3.
5. Jaume A, Salle F, Devita A, Martínez F, et al. Fístula de líquido cefalorraquídeo postraumática: propuesta de algoritmo diagnóstico y terapéutico. *Arch Inst Neurol* 2015; 37 (1): 47-52.
6. Zanabria-Ortiz R, Domínguez-Báez J, del Toro A, Lazo-Fernández E, et al. Rinorraquia secundaria a meningocele transclival. A propósito de un caso y revisión de la literatura. *Neurocir* 2015; 26 (6): 292-295.
7. Bachert C, Marple B, Hopkins C, Scheleimer R, et al. Adult chronic rhinosinusitis. *Nature Rev Dis Prim* 2020; 1 (86): 100-106.
8. Arellano FJ, Martínez F, Balaguer R, García JM, et al. Medición de glucosa y proteínas totales en rinorreas como herramienta diagnóstica de fístulas de líquido cefalorraquídeo. *An Otorrinolaringol Mex* 2020; 65 (2): 71-79. <https://otorrino.org.mx/article/medicion-de-glucosa-y-proteinas-totales-en-rinorreas-como-herramienta-diagnostica-de-fistulas-de-liquido-cefalorraquideo/>
9. Oakley GM, Alt JA, Schlosser RJ, Harvey RJ, et al. Diagnosis of cerebrospinal fluid rhinorrhea: An evidence-based review with recommendations. *Forum Allergy Rhinol* 2016; 6 (1): 9. doi: 10.1002/alr.21637.
10. Yasuda E, Gonzalez S, Recalde R, Ane F, et al. ¿Es posible diferenciar líquido cefalorraquídeo de otras secreciones? Utilidad de la proteína Beta Trace como biomarcador de fístulas de líquido cefalorraquídeo. *Rev Arg Neurocir* 2018; 32 (4): 217-221.

# La enfermedad crónica bajo la urticaria: más allá del prurito

## The disease under chronic urticaria: beyond itching

Lucía Moreno-Lozano<sup>1</sup> , Teresa De Aramburu-Mera<sup>1</sup> , Carmen Bermúdez-Hormigo<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Servicio de Alergología, Hospital Punta Europa, Algeciras-Cádiz-España

Fecha de recepción: 23/09/2023

Fecha de aceptación: 18/09/2023

Fecha de publicación: 01/02/2024

\*Correspondencia: Lucía Moreno Lozano. Email: luciamoreloza@gmail.com

### Resumen

**Antecedentes:** Los exantemas cutáneos eritemato-papulares de breve duración sugieren el diagnóstico clínico de urticaria; no obstante, puede tratarse de otro tipo de dermatitis, y para establecer el diagnóstico deben llevarse a cabo exploraciones complementarias.

**Reporte de caso:** Paciente femenina de 53 años, diagnosticada en 2016 con linfoma difuso de células B grandes, en remisión completa. Desde el 2010 manifestó episodios de lesiones eritemato-papulosas, de 24-36 horas de duración. Recibió antihistamínicos, corticoides y omalizumab sin mejoría clínica. La determinación de ANA resultó positiva (1/320), con patrón mitótico nuclear. La biopsia cutánea fue compatible con dermatitis herpetiforme. El estudio de anticuerpos de celiacía y locus mostró positividad para HLA-DQ2 y DQ2.5 con heterocigosis. Se estableció el diagnóstico de dermatitis herpetiforme. El tratamiento consistió en dieta exenta de gluten y prescripción de dapsona, con resultados satisfactorios.

**Conclusión:** Es importante establecer el diagnóstico diferencial de pacientes con urticaria crónica que no responden al tratamiento de referencia, además de efectuar el examen clínico y la exploración física exhaustivos antes de iniciar el protocolo, y apoyarse de un equipo multidisciplinario para establecer el diagnóstico certero y tratamiento adecuado. Debido a los efectos secundarios de la dapsona, es imprescindible el seguimiento posterior de los pacientes.

**Palabras clave:** Dermatitis herpetiforme; Lesiones eritemato-papulosas; Anticuerpos antinucleares; Biopsia cutánea; Anticuerpos de celiacía Locus; HLA-DQ2; DQ2.5 con heterocigosis; Dapsona; Urticaria crónica.

### ABSTRACT

**Background:** Brief erythematous-papular skin rashes suggest the diagnosis of urticaria; However, it may be another type of dermatitis, and complementary examinations must be carried out to establish its diagnosis.

**Case report:** 53-year-old female patient, diagnosed in 2016 with diffuse large B cell lymphoma, in complete remission. Since 2010, he has had episodes of erythematous-papular lesions lasting 24-36 hours. He received antihistamines, corticosteroids and omalizumab without clinical improvement. The ANA determination was positive (1/320), nuclear mitotic pattern. The skin biopsy was compatible with dermatitis herpetiformis. The study of celiac and locus antibodies showed positivity for HLA-DQ2 and DQ2.5 in heterozygosity. The diagnosis of dermatitis herpetiformis was established. Treatment consisted of a gluten-free diet and prescription of dapsone, with satisfactory results.

**Conclusion:** It is important to establish the differential diagnosis of patients with chronic urticaria who do not respond to the reference treatment, in addition to carrying out a thorough clinical examination and physical examination before starting treatment and relying on a multidisciplinary team to establish an accurate diagnosis and treatment. appropriate. Due to the side effects of dapsone, subsequent follow-up of patients is essential.

**Keywords:** Dermatitis herpetiformis; Erythematous-papular lesions; Antinuclear antibodies; Skin biopsy; Celiac antibodies; Locus, HLA-DQ2; DQ2.5 with heterozygosity; Dapsone; Chronic urticaria.

## ANTECEDENTES

Los exantemas cutáneos eritemato-habonosos de breve duración sugieren el diagnóstico de urticaria, luego de la historia clínica detallada (interrogatorio acerca de la duración de las lesiones y morfología durante un periodo de seis semanas, o más; prescripción de medicamentos, estímulos físicos, entre otras carecterísticas) y el examen físico completo (identificación de erupciones eritemato-habonosas, que desaparecen a la presión, y pueden acompañar o no de angioedema).<sup>1</sup> Existe una proporción no despreciable de casos con historia clínica poco clara y reacción al tratamiento inadecuada. Antes de indicar el tratamiento en estos pacientes, es importante considerar que las lesiones pueden tratarse de otro tipo de dermatitis y el diagnóstico debe incluir estudios complementarios (por ejemplo: biopsia cutánea).<sup>2</sup>

## REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 53 años, que en 2016 fue diagnosticada con linfoma difuso de células B grandes, con remisión completa luego de recibir tratamiento con esquema R-CHOP, metotrexato y terapia intratecal profiláctica. A partir de 2010 inició con episodios de lesiones eritemato-habonosas, de 24-36 horas de duración, cada día, de predominio en las zonas extensoras y cervical posterior, con afectación de la calidad de vida por intenso prurito. **Figura 1**

Después de la valoración clínica y física resultó ser compatible con urticaria crónica, por lo que se prescribió tratamiento con antihistamínicos, iniciando con dosis mínimas y aumentando paulatinamente hasta llegar a las dosis máximas permitidas, con leve disminución del prurito. Posteriormente recibió varios ciclos de corticosteroides por vía oral, con respuesta parcial en cuanto a la disminución de los síntomas. Debido a la mala respuesta del tratamiento y nulo control de los síntomas, se realizó la valoración clínica y analítica, y se



**Figure 1.** Lesiones eritemato-habonosas en la zona cervical posterior, con excoriación por rascado.

consultó de forma multidisciplinaria con personal del servicio de Reumatología. Se inició tratamiento con omalizumab, y con la primera dosis manifestó: fiebre de 38°C, malestar general, dolores articulares e inflamación de los ganglios linfáticos. El tratamiento se suspendió y las manifestaciones desaparecieron luego de 13 días. Estos hallazgos fueron compatibles con enfermedad del suero.

Antes de iniciar el tratamiento se llevaron a cabo pruebas cutáneas para aeroalérgenos y batería estándar de alimentos, que resultaron negativos. Los estudios de laboratorio, mediante biometría hemática, determinación de inmunoglobulinas séricas, hormonas tiroideas, triptasa, complemento, enfermedades infecciosas (*Helicobacter pylori*), crioglobulinas, proteinograma y marcadores de autoinmunidad reportaron: IgM de 43.3 mg/dL y anticuerpos antinucleares (ANAs) positivos 1/320, con patrón mitótico nuclear. El resto de los estudios se mantuvieron dentro de la normalidad.

Debido al resultado positivo de ANAs se solicitó la valoración del personal de Reumatología, quienes descartaron alguna enfermedad relacionada.

Por la escasa respuesta al tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides, a pesar de que los estudios complementarios no mostraron anomalías, se decidió obtener una biopsia cutánea (x2), con inmunofluorescencia directa, que informó depósitos granulares de IgA en las papilas dérmicas, compatible con dermatitis herpetiforme.

Con los resultados obtenidos se llevó cabo la determinación de anticuerpos de celiacía e identificación de locus DQA1 y DQB1 del HLA, con resultado positivo para HLA-DQ2 y DQ2.5 con heterocigosis.

La paciente fue enviada al servicio de Gastroenterología, donde le efectuaron una colonoscopia, para obtención de biopsia, descartando enfermedad celíaca.

Con base en las lesiones cutáneas, los resultados del estudio inmunológico y la obtención de la biopsia cutánea se estableció el diagnóstico de dermatitis herpetiforme.

Se indicó tratamiento con dieta exenta de gluten y prescripción de dapsona, con disminución de los síntomas cutáneos. Puesto que la dapsona puede provocar anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD),<sup>3</sup> se solicitó la determinación de G6PD, con resultado negativo. Actualmente la paciente se encuentra asintomática.

## DISCUSIÓN

Los pacientes con enteropatías sensibles al gluten suelen manifestar síntomas comunes, por ejemplo: diarrea crónica, síndrome de malabsorción y pérdida de peso. Sin embargo, se han informado casos con síntomas extraintestinales, enfermedad gastrointestinal menor, anemia, osteoporosis, retraso del crecimiento y otros signos de mala absorción de nutrientes.<sup>4</sup>

La dermatitis herpetiforme es una enfermedad cutánea autoinmunitaria, que se produce por enteropatía sensible al gluten (celiacía). Es una alteración infradiagnosticada, que suele manifestarse con prurito intenso, erupción escamosa, eritematosa, papulovesicular, de predominio en las zonas extensoras y los glúteos de forma simétrica.<sup>5</sup> Histológicamente se caracteriza por microabscesos con fibrina y

neutrófilos en las papilas dérmicas. La tinción inmunofluorescente directa demuestra depósitos granulares de IgA en la unión dermoepidérmica.<sup>5</sup> El diagnóstico es difícil de establecer, pues las manifestaciones son similares a otras enfermedades dermatológicas y las lesiones varían ampliamente. El tratamiento consiste en dieta libre de gluten y prescripción de dapsona (dosis inicial en adultos de 25 a 50 mg/día, por vía oral, y 0.5 mg/kg en pacientes pediátricos), con disminución de los síntomas en 1-3 días. Si no se obtiene mejoría clínica puede aumentarse la dosis de forma semanal hasta completar 300 mg/día. Existe riesgo de anemia hemolítica después de 1 mes de tratamiento con dapsona, sobre todo en pacientes con déficit de G6PD, por lo que debe solicitarse el estudio previo al inicio del tratamiento. Incluso se han informado casos de metahemoglobinemia y otras complicaciones graves (hepatitis, agranulocitosis o neuropatía motora).<sup>3</sup>

La dermatitis herpetiforme es una enfermedad con variabilidad clínica e histopatológica. Ohshima y colaboradores describieron un caso de dermatitis herpetiforme con queratosis palmoplantar,<sup>6</sup> y García-Vázquez y su grupo informaron un caso de dermatitis herpetiforme, cuya única manifestación fue púrpura acral.<sup>7</sup>

### Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### Financiamiento

El presente artículo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

## CONCLUSIÓN

Es importante establecer el diagnóstico diferencial de pacientes con urticaria crónica que no responden al tratamiento de referencia, además de efectuar el examen clínico y exploración física exhaustivos antes de iniciar el tratamiento, y apoyarse de un equipo multidisciplinario para establecer el diagnóstico certero y tratamiento adecuado. Debido a los efectos secundarios de la dapsona, es imprescindible el seguimiento posterior de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, et al. EAACI taskforce position paper: Evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013; 68 (1): 27-36.
2. Marzano AV, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, et al. Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes. *G Ital Dermatol Venereol* 2015; 150 (1): 41-50.
3. Durazzo M, Ferro A, Brascugli I, Mattivi S, et al. Extra-intestinal manifestations of celiac disease: what should we know in 2022. *J Clin Med* 2022; 11 (1): 258.
4. Reunala T, Hervonen K, Salmi T. Dermatitis herpetiformis: an update on diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2021; 22 (3): 329-338.
5. Antiga E, Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; 8: 257-65.
6. Ohshima Y, Tamada Y, Matsumoto Y, Hashimoto T. Dermatitis herpetiformis Dühring with palmoplantar keratosis. *Br J Dermatol* 2003; 149 (6): 1300-2.
7. García-Vázquez A, Guillen-Climent S, Pinazo-Canales MI. Acral purpura in dermatitis herpetiformis. *JAMA Dermatol* 2020; 156 (6): 695.

# Loxoscelismo con síndrome compartimental agudo: reporte de un caso con desenlace exitoso

## Loxoscelism with acute compartment syndrome: A case report with successful conclusion

Itzel Yoselin Sánchez-Perez,<sup>1</sup> Yareni Chávez-Ríos,<sup>1</sup> Sergio Gerardo Moreno-Hernández,<sup>2</sup> Andrea Velasco-Medina,<sup>1</sup> Guillermo Velázquez-Sámamo,<sup>1</sup> Espiridión Ramos-Martínez<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Servicio de Alergia e Inmunología Clínica

<sup>2</sup> Servicio de Cirugía plástica

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México

<sup>3</sup> Unidad de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México

Fecha de recepción: 16/08/2023

Fecha de aceptación: 30/10/2023

Fecha de publicación: 01/02/2024

\*Correspondencia: Espiridión Ramos Martínez. Email: [espiri77mx@facmed.unam.mx](mailto:espiri77mx@facmed.unam.mx)

## Resumen

**Antecedentes:** El loxoscelismo es un cuadro clínico tóxico provocado por la mordedura de arañas del género *Loxosceles*, con amplia distribución en todo el mundo.<sup>1</sup> La fosfolipasa D es la responsable de la dermonecrosis, inflamación, agregación plaquetaria, hemólisis, alteración de la permeabilidad vascular, citotoxicidad, nefrotoxicidad, insuficiencia renal aguda, entre otros síntomas implicados con esta proteína.

**Reporte de caso:** Paciente masculino de 27 años, que inició con un cuadro repentino de dolor intenso en la mano derecha, en el metacarpo y las articulaciones metacarpofalángicas. Al examen clínico, la extremidad superior se percibió con aumento de volumen, edema extenso, hiperemia y aumento de la temperatura local; la lesión progresó a necrosis extensa. Se realizaron fasciotomías, de distal a proximal, y liberación del compartimento del segundo y tercer dedo a través de incisiones longitudinales radiales y cubitales. Se colocó un autoinjerto de piel, obtenido de la superficie anterior del muslo derecho. Se administraron analgésicos opioides, antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides y antibióticos. La biopsia de piel reportó: infiltrado inflamatorio con neutrófilos, ulceración y colonias bacterianas. Luego de 27 días tuvo evolución favorable, por lo que se dio alta a su domicilio, con seguimiento por personal del servicio de Consulta externa.

**Conclusión:** El loxoscelismo cutáneo, como causa de síndrome compartimental agudo de la mano, es poco común, pero debe considerarse en un área endémica para *Loxosceles spp.* La descompresión quirúrgica de los compartimentos afectados representa un factor decisivo en el tratamiento de los pacientes.

**Palabras clave:** Loxoscelismo; *Loxosceles spp.*; Fosfolipasa D; Síndrome compartimental agudo; Dermonecrosis; Injerto.

## Abstract

**Background:** Loxoscelism is a toxic clinical condition caused by the bite of spiders of the genus *Loxosceles*, with wide distribution throughout the world.<sup>1</sup> Phospholipase D is responsible for dermonecrosis, inflammation, platelet aggregation, hemolysis, alteration of vascular permeability, cytotoxicity, nephrotoxicity, acute renal failure, among other symptoms involved with this protein.

**Case report:** 27-year-old male patient, who began with a sudden episode of intense pain in the right hand, in the metacarpus and metacarpophalangeal joints. On clinical examination, the upper extremity was noted to have increased volume, extensive edema, hyperemia, and increased local temperature; The lesion progressed to extensive necrosis. Fasciotomies were performed, from distal to proximal, and release of the second and third finger compartment through longitudinal radial and ulnar incisions. A skin autograft was placed, obtained from the anterior surface of the right thigh. Opioid analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, and antibiotics were administered. The skin biopsy reported: inflammatory infiltrate with neutrophils, ulceration, and bacterial colonies. After 27 days he had a favorable evolution, so he was discharged to his home, with follow-up by staff from the Outpatient Service.

**Conclusion:** Cutaneous loxoscelism, as a cause of acute compartment syndrome of the hand, is rare, but should be considered in an area endemic for *Loxosceles spp.* Surgical decompression of the affected compartments represents a decisive factor in the treatment of patients.

**Keywords:** Loxoscelism; *Loxosceles spp.*; Phospholipase D; Acute compartment syndrome; Dermonecrosis; Graft.

## ANTECEDENTES

El loxoscelismo es un cuadro clínico tóxico provocado por la mordedura de arañas del género *Loxosceles*, con amplia distribución en todo el mundo.<sup>1</sup> La fosfolipasa D (PLD), presente en el veneno de arañas del género *Loxosceles*, es responsable de la dermonecrosis, inflamación, agregación plaquetaria, hemólisis, alteración de la permeabilidad vascular, citotoxicidad, nefrotoxicidad, insuficiencia renal aguda, entre otros síntomas implicados con esta proteína.<sup>2</sup> Las alteraciones en el sitio de la mordedura incluyen: edema, vasodilatación, engrosamiento del endotelio vascular, degeneración de la pared vascular, coagulación intravascular y hemorragia e infiltración leucocitaria.<sup>2</sup> Esta alteración se clasifica en: a) loxoscelismo cutáneo, caracterizado por evolución lenta que culmina con necrosis, y puede o no asociarse con manifestaciones sistémicas inespecíficas (cefalea, vómitos, náuseas, exantema difuso y fiebre); y b) loxoscelismo cutáneo-visceral, relacionado con manifestaciones vasculares (hemólisis con lesión dermonecrotica, con evolución a insuficiencia renal aguda y coagulación intravascular diseminada, que son las principales causas de muerte).<sup>3</sup>

La mayoría de los casos se curan de forma espontánea; sin embargo, algunos desarrollan complicaciones secundarias graves:<sup>4</sup> infecciones bacterianas secundarias, infecciones fúngicas, fascitis necrosante no infecciosa, síndrome compartimental y amputación.<sup>1</sup>

El tratamiento inicial consiste en medidas de soporte para contener y reducir los efectos inflamatorios, mediante la administración de antiinflamatorios esteroideos y corticosteroides; además de analgésicos y antibióticos para prevenir la sobreinfección.

Debido a lo anterior, la necrosis del tejido debe desbridarse de forma temprana y llevar a cabo fasciotomías descompresivas extensas, lavados profusos, exéresis de tejidos necróticos y aplicación de antimicrobianos por vía tópica (sulfadiazina de plata), para liberar el tejido de la infección y cubrir el área lesionada con colgajos o injertos.<sup>4</sup>

## INFORME DE CASO

Paciente masculino de 27 años, que inició el 22/10/2021 con un cuadro repentino, al despertar, de dolor intenso en la mano derecha, en el metacarpo y las articulaciones metacarpofalángicas. El 23/10/2021 se sumaron náuseas y vómito de contenido gastroalimentario, refirió presión arterial de 90/60 y el miembro superior con hiperemia, hipertermia y parestesias hasta el tercio medio del antebrazo. El examen físico reportó: temperatura de 38 °C, extremidad superior derecha con perímetro del antebrazo aumentado (31 cm), al igual que el perímetro del brazo de 33 cm, con área violácea circular, bien delimitada, en la superficie palmar de la articulación interfalángica proximal del tercer dedo, flictenas en el dorso de la mano, edema duro en la mano, el antebrazo y brazo, hasta el tercio proximal, con dolor al movimiento; reflejos osteotendinosos y sensibilidad conservados (**Figura 1A**). Se decidió ingresarlo a cirugía plástica por sospecha de mordedura de artrópodo, con síndrome compartimental agudo, solicitando estudios de laboratorio complementarios y análisis general de orina (**Cuadro 1**).

El 25/10/2021 se efectuaron fasciotomías, de distal a proximal; liberación del compartimento del segundo y tercer dedo, con apertura del espacio tenar y abductor; liberación del túnel carpiano y descompresión de los compartimentos central, hipotenar, tenar e interóseo (**Figura 1B**). Para el

**Cuadro 1.** Estudios de laboratorio.

Variable	Unidades
Leucocitos	17 x10 <sup>3</sup> /μL
Neutrófilos	91.20% (15.5 x10 <sup>3</sup> /μL)
Linfocitos	5.30% (9 x10 <sup>3</sup> /μL)
Monocitos	2.90% (4.93 x10 <sup>3</sup> /μL)
Eosinófilos	0.50% (0.90 x10 <sup>3</sup> /μL)
Basófilos	0.105 (0.20 x10 <sup>3</sup> /μL)
Hemoglobina	12.10 g/dL
Hematocrito	35.90%
Plaquetas	208 x10 <sup>3</sup> /μL
Procalcitonina	0.18 ng/mL
Rango de sedimentación por Western Green	47 mm/hr
Proteína C reactiva	24.6 mg/L
Tiempo de protrombina	11.8 seg
Tiempo parcial de tromboplastina	23.5 seg
C3	154 mg/dL
C4	24.8 mg/dL
Panel viral (VIH, hepatitis, herpes)	Negativo
Examen general de orina	Sin hallazgos patológicos
Cultivo de sangre	Negativo
Cultivo bacteriano en el sitio de la herida	Negativo





**Figura 1.** Aspecto macroscópico de las lesiones: **A.** Exploración física inicial de la lesión primaria. **B.** Fasciotomía de mínima incisión del brazo, antebrazo, túnel carpiano y dorso de la mano; **C.** Aspecto general de la aplicación del injerto; **D.** Evolución del injerto.

28/10/2021 se realizó limpieza del sitio quirúrgico, se retiraron los puntos de apoyo de la piel y se colocó una interfase de gasa con vaselina (jelonet) en la superficie del antebrazo. El 01/11/2021: se retiraron las cortinas y los puntos de fijación de la esponja de poliuretano. El 03/11/2021: Se recolectó el injerto de espesor parcial, con dermato zimmer de 12 milésimas de pulgada, de la cara anterior del muslo derecho y se fijó en la zona desbridada con grapas de piel (**Figura 1C**). El 05/11/2021 se solicitó la valoración del personal del servicio de Alergología, para descartar alteraciones de la inmunidad innata o adquirida, por sospecha de infección de partes blandas, por tratarse de un paciente sin comorbilidades. Se solicitó la descripción histológica de la biopsia (**Cuadro 2**) y estudios complementarios de inmunoglobulinas, poblaciones celulares y citocinas inflamatorias (**Cuadro 3**). El 10/11/2021 se otorgó el alta hospitalaria,

debido a su adecuada evolución. El 22/12/2021 acudió a Consulta externa de Alergología e Inmunología para seguimiento, con adecuada evolución clínica (**Figura 1D**).

## DISCUSIÓN

Diversos estudios informan el síndrome compartimental agudo asociado con loxoscelismo cutáneo, provocado por picaduras de araña en la región periorbitaria. Hubbard y colaboradores reportaron dos casos de síndrome compartimental agudo orbitario asociado con loxoscelismo cutáneo.<sup>5</sup> Schenone y su grupo discutieron el caso de un paciente de 8 años con loxoscelismo cutáneo edematoso, que evolucionó a síndrome compartimental agudo orbitario y requirió descompresión quirúrgica.<sup>6</sup> Barrasca-Fernandes y colaboradores informaron una serie de 8 casos

**Cuadro 2.** Hallazgos en la biopsia de piel.

<b>Descripción macroscópica</b>
<p>Antebrazo derecho (biopsia incisional).</p> <p>Se identifican varios fragmentos de tejido de forma y superficie irregular, el mayor de 3.5 x 1.0 x 0.3 cm, y el menor de 0.3 x 0.3 x 0.2 cm.</p> <p>Aspecto de color café claro, con zonas grises, de consistencia blanda.</p>
<b>Descripción microscópica</b>
<p>- Infiltrado inflamatorio neutrofílico.</p> <p>- Ulceración y mínimas colonias bacterianas.</p>

(6 de ellos varones), que cumplieron con los criterios de inclusión para loxoscelismo, con diversos sitios de mordedura. Las principales manifestaciones incluyeron: lesiones locales isquémicas y eritematosas violáceas en la base de edema indurado, placa livedoide, dolor local, exantema, vesículas-ampollas serohemorrágicas, fiebre e ictericia. Todos los casos se clasificaron con probable loxoscelismo cutáneo-necrótico y se les administró anti-veneno de araña; sin embargo, ninguno requirió cirugía plástica reconstructiva,<sup>7</sup> lo que contrasta con el caso expuesto en este estudio, donde la extensión necrótica fue amplia y la cirugía plástica reconstructiva representó la única alternativa para un desenlace exitoso. Además, el paciente tuvo flictena, edema en toda la extremidad, de aparición súbita y rápida progresión, que clínicamente

originó el síndrome compartimental agudo, que si bien no forma parte de las manifestaciones clásicas, existen casos que requieren cirugía urgente.<sup>8</sup>

Para efectuar la evaluación específica de la respuesta inflamatoria, se determinó la concentración sérica de citocinas IL-6, IL-8, IL-10 e INF $\gamma$ , y se encontraron elevadas en el paciente; lo que previamente se ha relacionado con respuesta inflamatoria inducida por la liberación de fosfolipasa D, presente en el veneno del artrópodo, que provoca la liberación de mediadores inflamatorios, principalmente IL-6, citocina que controla la liberación de proteínas de fase aguda, responsables de la fiebre y dolor característicos del cuadro clínico de estos pacientes. Las IgG e IgE reportaron concentraciones séricas altas, lo que coincide con lo descrito por Barbaro y colaboradores, quienes describen un incremento de IgG dirigida contra los diferentes componentes del veneno, y detectables hasta 120 días posteriores al ataque del artrópodo.<sup>9</sup> Estos datos coinciden con lo reportado por Alvarenga y su grupo de estudio, quienes señalan un perfil inflamatorio similar, sugiriendo la posible participación de los neutrófilos en el proceso inflamatorio y posteriormente necrótico.<sup>10</sup>

**Cuadro 3.** Determinación de citocinas y anticuerpos

Citocinas	pg/ml	Valores de referencia
IL-6	1260	N/A
IL-8	482	N/A
IL-10	182	N/A
IFN- $\gamma$	520	N/A
GM-CSF	366	N/A
<b>Anticuerpos</b>		
IgG	2570 mg/dL	751-1560 mg/dL
IgE	329 UI/mL	0-165 UI/mL

## CONCLUSIONES

El loxoscelismo cutáneo, como causa de síndrome compartimental agudo de la mano, es poco común, pero debe considerarse en un área endémica para *Loxosceles spp.* La descompresión quirúrgica de los compartimentos afectados de manera oportuna representa un factor decisivo en el tratamiento de los pacientes.

## Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo de los médicos y técnicos del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, para la confirmación del diagnóstico y adquisición de los datos. También agradecemos al Ingeniero Omar Agni García Hernández, por brindar soporte técnico.

## Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Financiamiento

El presente artículo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

## Declaración de ética

El Comité Local de Ética e Investigación del Hospital General de México, regido por los principios establecidos en la Declaración de Helsinki para la investigación en humanos, aprobó el presente informe con número de expediente 3802327. El tratamiento del paciente o los datos derivados de su caso fueron tratados con ética y respeto en todo momento. El paciente fue informado de la publicación del caso y los alcances de este trabajo y obtuvo previamente un consentimiento firmado.

## REFERENCIAS

1. Lopes PH, Squaiella-Baptistao CC, Marques MOT, Tambourgi DV. Clinical aspects, diagnosis and management of *Loxosceles* spider envenomation: literature and case review. *Arch Toxicol* 2020; 94 (5): 1461-1477. doi: 10.1007/s00204-020-02719-0
2. Oliveira-Mendes BBR, Chatzaki M, Sales-Medina DF, et al. From taxonomy to molecular characterization of brown spider venom: An overview focused on *Loxosceles similis*. *Toxicon* 2020; 173: 5-19. doi: 10.1016/j.toxicon.2019.11.002
3. Pezzi M, Giglio AM, Scozzafava A, Filippelli O, et al. Spider bite: A rare case of acute necrotic arachnidism with rapid and fatal evolution. *Case Rep Emerg Med* 2016; 2016: 7640789. doi: 10.1155/2016/7640789
4. Hershey FB, Aulenbacher CE. Surgical treatment of brown spider bites in children. *Clin Pediatr* 1969; 170 (2): 300-8. doi: 10.1097/00000658-196908000-00022
5. Hubbard JJ, James LP. Complications and outcomes of brown recluse spider bites in children. *Clin Pediatr* 2011; 50 (3): 252-8. doi: 10.1177/0009922810388510
6. Schenone H. Cutaneous loxoscelism with edematous predominance. *Bol Chile Parasitol* 1998; 53 (3-4): 78-83.
7. Borrasca-Fernandes CF, Prado CC, Capitani EM, Hyslop S, et al. Temporal evolution of dermonecrosis in loxoscelism assessed by photodocumentation. *Rev Soci Brasil Med Trop* 2022; 55: e0502. doi: 10.1590/0037-8682-0502-2021
8. Kose A, Abaci E, Bozkurt-Babus S, Yazici A. Skin necrosis, diffuse urticaria, and cellulitis due to presumed *Loxosceles* Spider Bite. *Wilderness Environ Med* 2021; 32 (2): 198-203. doi: 10.1016/j.wem.2020.12.005
9. Barbaro KC, Cardoso JL, Eickstedt VR, Mota I. IgG antibodies to *Loxosceles* sp. spider venom in human envenoming. *Toxicon* 1992; 30 (9): 1117-21. doi: 10.1016/0041-0101(92)90057-c
10. Alvarenga LM, Cardenas GAC, Jiacomini IG, Ramirez MI. A new insight into the cellular mechanisms of envenomation: Elucidating the role of extracellular vesicles in *Loxoscelism*. *Toxicol Lett* 2021; 350: 202-212. doi: 10.1016/j.toxlet.2021.07.014

## Estudio inicial de captación e identificación de pólenes y hongos ambientales en Samborondón, Ecuador

Oscar Calderón,<sup>1,2,3,4</sup> Denisse Cevallos,<sup>5,6</sup> Germán Ramón,<sup>1,3</sup> Laura Barrionuevo,<sup>3</sup> Karla Robles,<sup>4,5,6</sup> Iván Tinoco,<sup>4</sup> Iván Chérrez<sup>4,5,6</sup>

<sup>1</sup>Coordinador del Comité de Aerobiología de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI)

<sup>2</sup>Miembro del Comité de Aerobiología de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEALC)

<sup>3</sup>Miembro del Comité de Aerobiología de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI)

<sup>4</sup>Miembro de la Sociedad Ecuatoriana de Alergia, Asma e Inmunología capítulo Centro Sur-Occidental (SEAAISO)

<sup>5</sup>UEES, Universidad de Especialidades Espíritu Santo

<sup>6</sup>RESPIRALAB Research Group

### Correspondencia:

Oscar Calderón  
oscarcalderonll@gmail.com

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 52

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1322>

### Resumen

**Objetivo:** Identificar y registrar los aeroalérgenos más importantes captados en la estación de aerobiología en la ciudad de Samborondón, Ecuador.

**Métodos:** Los conteos de granos de polen y esporas de hongos se realizaron según la técnica estandarizada, con un equipo colector tipo Hirst, Burkard spore trap for seven days, siguiendo las recomendaciones de la National Allergy Bureau (NAB) de la American Academy Allergy Asthma and Immunology (AAAAI). El equipo se instaló en la azotea de la Universidad Espíritu Santo (UEES), en la ciudad de Samborondón, a 25 m de altura desde el nivel del suelo, 2°07'57" S 79°52'06" O. El periodo de captación se llevó a cabo entre noviembre de 2022 y abril de 2023.

**Resultados:** Identificamos las siguientes familias polínicas: Poaceae (258 granos/m<sup>3</sup>), Apocynaceae (Plumeria rubra pc) (214 granos/m<sup>3</sup>), Lamiaceae (180 granos/m<sup>3</sup>), Asteraceae - Ambrosia spp. (60 granos/m<sup>3</sup>), Chenopodiaceae (27 granos/m<sup>3</sup>), Myrtaceae (17 granos/m<sup>3</sup>), Pinaceae (11 granos/m<sup>3</sup>), Betulaceae (7 granos/m<sup>3</sup>).

Además esporas fúngicas: Fuzariella spp./Leptosphaeria spp. (1899/m<sup>3</sup>), Cladosporium spp. (1407/m<sup>3</sup>), Nigrospora spp. (1183/m<sup>3</sup>), Dreschlera/Helminthosporium spp. (329/m<sup>3</sup>), Alternaria spp. (98/m<sup>3</sup>), Pithomyces spp. (79/m<sup>3</sup>), Curvularia spp. (48/m<sup>3</sup>), Stemphylium spp. (46/m<sup>3</sup>).

**Conclusiones:** Se reporta el primer estudio de aerobiología (captación e identificación de pólenes y hongos ambientales), en la ciudad de Samborondón. Los habitantes de esta zona están expuestos a diferentes aeroalérgenos con predominancia al polen de Poaceae y esporas de Fuzariella spp./Leptosphaeria spp. Los alérgenos identificados deberían formar parte de los estudios alergológicos habituales. Los resultados de este primer estudio preliminar deberían ser comparados con información de los siguientes años para ayudar a identificar las variaciones de concentración de aeroalérgenos estacionales, las fluctuaciones anuales, y extender los captadores a otros puntos de la ciudad.

**Palabras clave:** Aerobiología; Rinitis Alérgica; Conjuntivitis alérgica; Pólenes.

### Abstract

**Objetivo:** To identify and registry the most important aeroallergens trapped at the aerobiology station in the city of Samborondón, Ecuador.

**Methods:** Pollen grains and fungal spore counts were performed according to the standardized technique with a Hirst-type collection equipment, Burkard spore trap for seven days, following the recommendations of the National Allergy Bureau (NAB) of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI). The equipment was installed on the roof of the Universidad de Especialidades Espíritu Santo (UEES), 25 m above ground level, coordinates: 2°07'57" S 79°52'06" W, in the city of Samborondón. The sampling period was performed from November 2022 to April 2023.

**Results:** We identified the following pollen families: Poaceae (258 grains/m<sup>3</sup>), Apocynaceae (Plumeria rubra pc) (214 grains/m<sup>3</sup>), Lamiaceae (180 grains/m<sup>3</sup>), Asteraceae - Ambrosia spp. (60 grains/m<sup>3</sup>), Chenopodiaceae (27 grains/m<sup>3</sup>), Myrtaceae (17 grains/m<sup>3</sup>), Pinaceae (11 grains/m<sup>3</sup>), Betulaceae (7 grains/m<sup>3</sup>). Also identified fungal spores: Fuzariella spp./Leptosphaeria spp. (1899/m<sup>3</sup>), Cladosporium spp. (1407/m<sup>3</sup>), Nigrospora spp. (1183/m<sup>3</sup>), Dreschlera/Helminthosporium spp. (329/m<sup>3</sup>), Alternaria spp. (98/m<sup>3</sup>), Pithomyces spp. (79/m<sup>3</sup>), Curvularia spp. (48/m<sup>3</sup>), Stemphylium spp. (46/m<sup>3</sup>).

**Conclusions:** We reported the first study of aerobiology (capture and identification of environmental pollens and fungi) in the city of Samborondón. The inhabitants of this area are exposed to different aeroallergens with a predominance of Poaceae pollen and Fuzariella spp./Leptosphaeria spp. spores. The identified allergens should be part of the usual allergy studies. The results of this first preliminary study should be compared with information from the forthcoming years, which will help to identify variations in the concentration of seasonal aeroallergens, annual fluctuations, and extend the traps to other parts of the city.

**Keywords:** Aerobiology; Allergic rhinitis; Allergic conjunctivitis; Pollens.

## Reactividad IgE de sueros en pacientes con enfermedades autoinmunes, frente a una proteína multi-epítopes construida a partir de epítopes T de alérgenos de *Ascaris lumbricoides*

Luis Fang,<sup>1</sup> Dalgys Martínez,<sup>1,3</sup> Catherine Meza-Torres,<sup>1,4</sup> Ana Moreno-Woo,<sup>1</sup> Nicole Pereira-Sanandres,<sup>1,2</sup> Alex Domínguez-Vargas,<sup>1,2</sup> Gloria Garavito,<sup>1,2</sup> Eduardo Egea<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universidad del Norte. División Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina, Barranquilla, Colombia

<sup>2</sup>Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla, Colombia

<sup>3</sup>Universidad de Cartagena. Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Cartagena, Colombia

<sup>4</sup>Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

### Correspondencia:

Luis Fang

Lfang@uninorte.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 53

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1368>

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la reactividad IgE de sueros en pacientes que padecen diabetes tipo 1 (DT1), nefritis lúpica (NL) y artritis idiopática juvenil (AIJ) frente a una molécula construida a partir de epítopes T de alérgenos de *A. lumbricoides*.

**Métodos:** Se diseñó y expresó una proteína multi-epítopes sintética (MP1), a partir de alérgenos de *A. lumbricoides* y ácaros del polvo doméstico. Mediante ELISA indirecto, se evaluaron las reactividades IgE anti-MP1 y al extracto de cuerpo entero de *Ascaris lumbricoides*, en sueros de pacientes con nefritis lúpica (NL; n=25), diabetes tipo 1 (T1D; n=10) y artritis idiopática juvenil (AIJ; n=10), procedentes del Caribe colombiano. Se excluyeron los individuos con poliautoinmunidad. Todos los pacientes fueron remitidos al estudio por su médico especialista.

**Resultados:** La IgE frente al extracto de cuerpo completo de *A. lumbricoides* mostró concentraciones de 484,2 ng/ml (RIQ: 203,4) en pacientes con AIJ; 325,6 ng/ml (RIQ: 179,3) en individuos con NL; y 424,7 ng/ml (RIQ: 80,1) en el grupo con DT1. Por otra parte, la reactividad de IgE anti-MP1 fue de 126,4 ng/ml (RIQ: 90,9) en los pacientes con AIJ; 130,7 ng/ml (RIQ: 94,8) en los individuos con NL; y 148,8 ng/ml (RIQ: 102,1) en el grupo con DT1. Aunque no se observaron diferencias estadísticas entre los grupos de pacientes, la reactividad IgE anti-MP1 en todos los pacientes (n: 45) (mediana de IgE: 134,2 ng/ml; RIQ: 100), fue significativamente inferior en comparación con el extracto de *Ascaris* (mediana de IgE: 380,7 ng/ml; RIQ: 175,8); (W: 0,732; p-valor: 1,034x10<sup>-7</sup>).

**Conclusiones:** Estos resultados preliminares sugieren que MP1 mostró propiedades antigénicas con baja reactividad IgE, en comparación con el extracto de *Ascaris lumbricoides* en individuos con enfermedades autoinmunes. Se necesitan más estudios para comprender mejor la respuesta inmunitaria inducida por esta molécula.

**Palabras clave:** Autoinmunidad; Alérgenos; Ácaros del polvo doméstico; *Ascaris lumbricoides*; Epítopes de células T; Multi-epítopes; Inmunoterapia.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the IgE reactivity of sera in patients suffering from type 1 diabetes (T1D), lupus nephritis (LN) and juvenile idiopathic arthritis (JIA) against a molecule constructed from T epitopes of *A. lumbricoides* allergens.

**Methods:** We designed and expressed a synthetic multi-epitope protein named MP1 from *A. lumbricoides* and house dust mites allergens. By indirect ELISA, we evaluated IgE-reactivity to MP1 and to the whole-body extract of *Ascaris lumbricoides* in 45 sera from Colombian Caribbean patients with lupus nephritis (LN; n=25), type 1 diabetes (T1D; n=10) and Juvenile idiopathic arthritis (JIA; n=10). Individuals with poly autoimmunity were excluded. All patients were referred to the study by their specialist doctor.

**Results:** IgE to whole-body extract of *A. lumbricoides* showed the following median concentrations:

484.2 ng/ml (IQR: 203.4) in JIA patients, 325.6 ng/ml (IQR: 179.3) in individuals with LN, and 424.7 ng/ml (IQR: 80.1) in the T1D group. On the other hand, IgE-reactivity to MP1 was 126.4 ng/ml (IQR: 90.9) in JIA patients, 130.7 ng/ml (IQR: 94.8) in an individual with LN, and 148.8 ng/ml (IQR: 102.1) in the T1D group. Although no statistical differences were observed between patient groups, the IgE to MP1 in all patients (n: 45) (IgE median: 134.2 ng/ml; IQR: 100) were significantly less compared to *Ascaris* extract (IgE median: 380.7 ng/ml; IQR: 175.8); (W: 0.732; p-value: 1.034x10<sup>-7</sup>).

**Conclusions:** These preliminary results suggest that MP1 showed antigenic properties with low IgE-reactivity, compared to *Ascaris lumbricoides* extracted in individuals with autoimmune diseases. Further studies are needed to understand better the immune response induced by this molecule.

**Keywords:** Autoimmunity; Allergens; House dust mites; *Ascaris lumbricoides*; T-cell epitopes; Multi-epitopes; Immunotherapy.

## Mimetismo molecular entre el *Plasmodium* sp y los antígenos del síndrome de Guillain-Barre

Yuliana Marcela Emiliani-Navarro,<sup>1,3</sup> D Vega,<sup>1</sup> G Muzi,<sup>1</sup> Marlon Munera-Gomez,<sup>1</sup> Andrés Sánchez<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Salud, Grupo de Investigación Nuñista de Medicina (GINUMED), Corporación Universitaria Rafael Núñez, Colombia

<sup>2</sup>Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>3</sup>Grupo de Investigación de Infectología Pediátrica (GIINPED), Fundación Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Universidad de Cartagena, Bolívar, Colombia

<sup>4</sup>Grupo de Investigación en Tecnología Farmacéutica Cosmética y de Alimentos (GITFCA). Universidad de Cartagena, Bolívar, Colombia

### Correspondencia:

Yuliana Marcela Emiliani Navarro  
yulianaemilianinarro@gmail.com

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 54

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1374>

### Resumen

**Objetivo:** Analizar el mimetismo molecular entre *Plasmodium* spp. y autoantígenos asociados al SGB, identificando posibles epítomos antigénicos.

**Métodos:** Se emplearon PSI-Blast, Praline, Emboss, Protein Data Bank, Swiss Model Server, AlphaFold 2, Ellipro y PyMol 2.3 para buscar homología, realizar alineamientos, obtener estructuras proteicas y predecir epítomos.

**Resultados:** Se incluyeron 17 autoantígenos y siete objetivos inmunológicos del sistema nervioso periférico, identificándose 72 posibles epítomos asociados al SGB. Del proteoma de *Plasmodium* spp. (298 proteínas), solo dos mostraron similitud cercana al 30% con TRIM21 y BACE1, generando siete posibles epítomos.

**Conclusión:** No se observaron homología significativa entre el proteoma de SGB y *Plasmodium* spp. Se sugiere la exploración de otros mecanismos como el daño capilar inmunomediado, Epitope Spreading o Bystander Activation para explicar la asociación mencionada. Estos hallazgos subrayan la necesidad de aclarar la etiología de las enfermedades autoinmunes y el papel de los patógenos. Se enfatiza la necesidad de estudios experimentales para validar estos resultados.

**Palabras clave:** Síndrome de Guillain Barre; *Plasmodium*; In silico; Autoantígenos; Antígeno; Mimetismo molecular.

### Abstract

**Objective:** Analyze the molecular mimicry between *Plasmodium* spp. and autoantigens associated with GBS, identifying possible antigenic epitopes.

**Methods:** PSI-Blast, Praline, Emboss, Protein Data Bank, Swiss Model Server, AlphaFold 2, Ellipro and PyMol 2.3 were used to search for homologies, perform alignments, obtain protein structures, and predict epitopes.

**Results:** 17 autoantigens and seven immunological targets of the peripheral nervous system were included, identifying 72 possible epitopes associated with GBS. From the proteome of *Plasmodium* spp. (298 proteins), only two showed similarities close to 30% with TRIM21 and BACE1, generating seven possible epitopes.

**Conclusion:** No significant homologies were observed between the proteome of GBS and *Plasmodium* spp. The exploration of other mechanisms such as immune-mediated capillary damage, Epitope Spreading or Bystander Activation is suggested to explain the mentioned association. These findings underscore the need to clarify the etiology of autoimmune diseases and the role of pathogens. The need for experimental studies to validate these results is emphasized.

**Keywords:** Guillain Barre syndrome; *Plasmodium*; In silico; Autoantigens; Antigen; Molecular mimicry.



## Serie de casos de pacientes con angioedema hereditario y uso de ácido tranexámico como tratamiento profiláctico, y en crisis agudas: experiencia en Perú

Oscar Calderón,<sup>1,2,4,5</sup> Danny Muñoz,<sup>1,4</sup> Margarita Olivares<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Angioedema Centers of Reference and Excellence-ACARE, Clínica El Golf – Grupo SANNA, San Isidro, Lima. Perú

<sup>2</sup>Médico Monitor de la Asociación de Pacientes con Angioedema Hereditario del Perú

<sup>3</sup>Clínica Medellín Sede El Poblado, Medellín, Colombia

<sup>4</sup>Comité de Angioedema Hereditario, de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI)

<sup>5</sup>Asociación Latinoamericana de Angioedema Hereditario (ALAEH)

### Correspondencia:

Oscar Manuel Calderón Llosa  
oscarcalderonll@gmail.com

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 55

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1319>

### Resumen

**Antecedentes:** El Angioedema Hereditario (AEH) se caracteriza por episodios de hinchazón a niveles cutáneo y submucoso, una crisis podría causar muerte por asfixia. Además, afecta la calidad de vida de las personas que la padecen. Existe una disparidad importante de medicamentos específicos para el AEH entre países, inclusive en nuestra misma región. En Perú donde no son viables estos tratamientos, se utiliza el Ácido Tranexámico (AT) para las Profilaxis de Largo y Corto Plazo (PLP / PCP), y para las crisis agudas de AEH.

**Objetivo:** Reportar la experiencia con el tratamiento de AT en tres tipos de pacientes con AEH, para que pueda ser usada como referencia en otros países en los que aún no se cuenta con medicamentos específicos para la enfermedad.

**Reporte de caso: Paciente 1:** Mujer de 49 años, AEH Tipo 1. Inició síntomas a los 12 años de edad. Diagnóstico definitivo a los 45 años. Actualmente, presenta crisis cada dos meses. Se le administran dosis de 2 g por IV de AT, cuando empieza crisis en cara, lengua y labios. Eventualmente ha necesitado entre 1 y 2 g por IV (después de cuatro horas), ella recibe PLP con AT (500 – 750 mg) cada 12 horas. **Paciente 2:** Mujer de 47 años, AEH-nC1INH-FXII. Inició síntomas a los 19 años durante su primer embarazo. Diagnóstico definitivo a los 41 años. Ella mantiene PLP con AT (750 mg – 1,5 g) diariamente. Los ataques de vía respiratoria alta son tratados inmediatamente con AT cuando la crisis inicia, con dosis de 1 a 2 g por IV. **Paciente 3:** Mujer de 43 años, AEH-nC1INH-D. Estudio genético no detecta mutación en SERPING1, PLG1, ANGPT1, KNG1 y FXII. Inició síntomas a los 4 años. Diagnóstico definitivo a los 36 años. Al iniciar las crisis, se administra AT por VO, entre 500 a 750 mg/12 horas durante dos o tres días con aceptable respuesta y tolerancia a los episodios de AEH. Mientras las pacientes reciben dosis de mantenimiento de AT, entre 500 y 750 mg cada 8 o 12 horas, las crisis suelen ser de menor intensidad y se resuelven en menos días.

**Conclusiones:** En nuestros pacientes con AEH, hemos utilizado AT hasta 4 g vía intravenosa en un intervalo de cuatro horas (2 g - 2 g); para el control de crisis agudas, cuando la reacción está cediendo, prescribimos la dosis de mantenimiento, 1 g/8 h con disminución progresiva de la dosis en los días siguientes. El tratamiento con ácido tranexámico ha sido de utilidad en nuestros pacientes con los distintos tipos de AEH. La mayoría de ellos utilizan altas dosis de AT para disminuir lentamente las crisis agudas de AEH. Se puede administrar vía oral o intravenosa. Es un medicamento que puede ser de ayuda en países donde no se tiene registro de tratamientos específicos para la enfermedad. Las dosis de AT han sido bien toleradas y con una respuesta aceptable en las crisis de estos pacientes con AEH.

**Palabras clave:** Angioedema hereditario; Perú; Angioedema; Ácido tranexámico.

### Abstract

**Background:** Hereditary Angioedema (HAE) is a rare disease characterized by episodes of swelling, HAE crisis could cause death by suffocation, and also affect the quality of life in these patients. There exists an important disparity of HAE specific treatments between countries, inclusive in the same region, currently in Perú we use moderate and high doses of Tranexamic Acid (TA) in prophylaxis therapy and in acute HAE crisis respectively.


**Objective:** To report our experience with TA in three types of HAE patients and be a guide to other countries with this therapy, where HAE specific treatments are not registered.

**Case report: Patient 1:** Woman. 49 years old. HAE-1. Symptoms began at the age of 12. Her final diagnosis was at age 45. Usually presents an acute crisis every two months approximately, she receives 2 g IV of TA when lips, tongue, facial episodes is beginning, eventually she needed other 1 - 2 g IV (after 4 hours). She receives Long-Term Prophylaxis (LTP) with TA (500 – 750 mg)/12 h. **Patient 2:** Woman 47 years old, HAE nC1INH-FXII. Symptoms began at the age of 19, during her first pregnancy, her definitive diagnosis was at the age of 41 years. She maintains a prophylaxis treatment of TA (750 mg–1,5 g)/daily; upper airway attacks are treated immediately with TA doses (1 – 2 g) when the crisis is beginning. **Patient 3:** Woman 43 years old, HAE-nC1INH-U. Genetic study did not recognize SERPING1, PLG1, ANGPT1, KNG1, FXII, mutations. Symptoms began at age 4, and her final diagnosis was at age 36. When the attack is beginning, she immediately receives TA (500 – 750 mg) orally / 12 hours during 2 to 3 days with acceptable tolerance and control of the HAE episodes. While the patients receive TA prophylaxis treatment doses (500 – 750 mg) every 8 or 12 hours respectively, the HAE episodes are less symptomatic and resolve in a few days.

**Conclusions:** In our HAE patients, we used TA up to 4 g (2 g – 2 g) intravenous for control of acute crisis in a interval of 4 hours, when decreases the reaction, the orally maintenance dose should be prescribed, 1 g/8 h with a progressive decrease of the dose in the next days. Tranexamic Acid treatment was useful in our different types of HAE patients. Most of our patients use high doses of TA to slow down and stop slowly the HAE crisis. TA is probably an option in countries where specific treatments are not registered, it could be administered orally and/or intravenous. High doses of TA were well tolerated and with acceptable response in HAE attacks.

**Keywords:** Hereditary angioedema; Peru; Angioedema; Tranexamic acid.

## Análisis en silico del mimetismo molecular entre acuaporina 3 humana y *Aspergillus fumigatus*: implicaciones para el potencial de reactividad cruzada

Andrés Sánchez,<sup>1,2,3</sup>  Yaquelin Padilla,<sup>1</sup> Adriana Lorduy,<sup>1</sup> Jorge Sánchez,<sup>2</sup> Marlon Múnera,<sup>3</sup> Claudia Baena,<sup>1</sup> Carlos Bernal,<sup>1</sup> Juan Urrego<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Group of Pharmaceutical, Cosmetic and Food Technology. University of Cartagena, Cartagena, Colombia

<sup>2</sup>Group of Clinical and Experimental Allergy. University of Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>3</sup>Group of Research Medicine. Rafael Núñez University Corporation. Cartagena, Colombia

### Correspondencia:

Andrés Sánchez  
andres.sanchez@curnvirtual.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 56

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1370>

### Resumen

**Objetivo:** Realizar una evaluación *in silico* del posible mimetismo molecular entre las acuaporinas humanas, *A. fumigatus* y diversas fuentes alérgicas.

**Métodos:** Se compararon secuencias de aminoácidos de AQP3 humana y acuaporina de *A. fumigatus* mediante alineamientos múltiples con 25 acuaporinas de diversas fuentes alérgicas. Se ejecutaron análisis filogenéticos y modelos basados en homología, y el servidor ElliPro predijo regiones antigénicas preservadas en estructuras 3D.

**Resultados:** La identidad global entre las acuaporinas estudiadas fue del 32.6%, con una región local específica preservada en el 71.4%. Se formaron cinco clados monofiléticos (A-E), y el grupo B mostró la identidad más alta (95%), incluidas 6 acuaporinas de mamíferos, en particular AQP3. *A. fumigatus* acuaporin exhibió la mayor identidad con *Malassezia sympodialis* (35%). Se identificaron tres epítopos lineales y tres discontinuos en acuaporinas tanto humanas como de *A. fumigatus*. La desviación cuadrática media (RMSD) de las estructuras de acuaporinas superpuestas fue de 1,006.

**Conclusión:** La identificación de posibles epítopos lineales y conformacionales en AQP3 humano sugiere un probable mimetismo molecular con acuaporinas de *A. fumigatus*. La identidad alta en una región antigénica específica indica autorreactividad potencial y un sitio antigénico probable implicado en la reactividad cruzada. La validación mediante estudios *in vitro* e *in vivo* es decisivo para una mayor comprensión y confirmación.

**Palabras clave:** Dermatitis atópica; *In silico*; Mimetismo molecular; *Aspergillus fumigatus*; Acuaporinas.

### Abstract

**Objective:** Conduct an *in-silico* assessment of potential molecular mimicry between human aquaporins, *A. fumigatus*, and diverse allergenic sources.

**Methods:** Amino acid sequences of human AQP3 and *A. fumigatus* aquaporin were compared through multiple alignments with 25 aquaporins from diverse allergenic sources. Phylogenetic analysis and homology-based modeling were executed, and the ElliPro server predicted conserved antigenic regions on 3D structures.

**Results:** Global identity among studied aquaporins was 32.6%, with a specific conserved local region at 71.4%. Five monophyletic clades (A-E) were formed, and Group B displayed the highest identity (95%), including 6 mammalian aquaporins, notably AQP3. *A. fumigatus* aquaporin exhibited the highest identity with *Malassezia sympodialis* (35%). Three linear and three discontinuous epitopes were identified in both human and *A. fumigatus* aquaporins. The Root Mean Square Deviation (RMSD) from overlapping aquaporin structures was 1.006.

**Conclusion:** Identification of potential linear and conformational epitopes on human AQP3 suggests likely molecular mimicry with *A. fumigatus* aquaporins. High identity in a specific antigenic region indicates potential autoreactivity and a probable antigenic site involved in cross-reactivity. Validation through *in vitro* and *in vivo* studies is essential for further understanding and confirmation.

**Keywords:** Atopic dermatitis; *In silico*; Molecular mimicry; *Aspergillus fumigatus*; Aquaporins.

## Mimetismo molecular entre peroxidasa tiroidea humana, tiroglobulina, peroxidasa de eosinófilos, IL-24 y antígenos de microorganismos

Andrés Sánchez,<sup>1,2</sup> Valentina García,<sup>1</sup> Yuliana Marcela Emiliani-Navarro,<sup>1</sup> Jorge Sánchez,<sup>2</sup> Juan Camilo Ramos-Gomez,<sup>1</sup> Sonia Karina González-Rangel,<sup>1</sup> Marlon Munera-Gomez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Health, Medical Research Group (GINUMED), Rafael Nuñez University Corporation, Cartagena, Colombia

<sup>2</sup>Group of Clinical and Experimental Allergy (GACE), IPS Univer-sitaria, University of Antioquia, Medellín, Colombia

### Correspondencia:

Andrés Sánchez  
andres.sanchez@curvirtual.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 57

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1376>

### Resumen

**Objetivo:** Identificar mimetismo molecular entre TPO, eosinofil peroxidasa (EPX), tiroglobulina e IL24 y antígenos de microorganismos.

**Métodos:** A través de análisis *in silico*, realizamos los alineamientos locales entre los antígenos humanos y de microorganismos con PSI-BLAST. Las proteínas que no presentaban estructura 3D, fueron modeladas por homología a través del servidor Swiss Modeller y se realizó una predicción de epítopes a través de Ellipro. Los epítopes se localizaron en los modelos 3D utilizando el software PYMOL.

**Resultados:** Un total de 38 antígenos de microorganismos (parásitos y bacterias), tuvieron identidades entre 30 y 45%, siendo los más altos con *Anisakis simplex*. El alineamiento entre dos proteínas candidatas de *A. simplex* y EPX presentaron valores importantes, con identidades de 43 y 44%. En las bacterias, *Campylobacter jejuni* presentó la mayor identidad con tiroglobulina (35%). Se predijeron 220 epítopes lineales y conformacionales de antígenos de microorganismos. Las proteínas similares a la peroxidasa de *Toxocara canis* y *Trichinella pseudospiralis* presentaron diez epítopes similares a TPO y EPX, como posibles moléculas desencadenantes de una reactividad cruzada. Ningún virus presentó identidad con las proteínas humanas estudiadas.

**Conclusión:** Los antígenos TPO y EPX compartieron potenciales epítopes de reacción cruzada con proteínas bacterianas y nematodos, lo que sugiere que el mimetismo molecular podría ser un mecanismo que explique la relación entre infecciones y la urticaria/hipotiroidismo. Se necesitan trabajos *in vitro* que demuestren los resultados obtenidos en el análisis *in silico*.

**Palabras claves:** Enfermedades autoinmunes; Mimetismo molecular; Urticaria; Enfermedad tiroidea.

### Abstract

**Objective:** Identify molecular mimicry between TPO, eosinophil peroxidase (EPX), thyroglobulin and IL24 and microorganism antigens.

**Methods:** Through *in silico* analysis, we performed local alignments between human and microorganism antigens with PSI-BLAST. Proteins that did not present a 3D structure were modeled by homology through the Swiss Modeller server and epitope prediction was performed through Ellipro. Epitopes were located in the 3D models using PYMOL software.

**Results:** A total of 38 microorganism antigens (parasites, bacteria) had identities between 30% and 45%, being the highest with *Anisakis simplex*. The alignment between 2 candidate proteins from *A. simplex* and EPX presented significant values, with identities of 43 and 44%. In bacteria, *Campylobacter jejuni* presented the highest identity with thyroglobulin (35%). 220 linear and conformational epitopes of microorganism antigens were predicted. Peroxidase-like proteins from *Toxocara canis* and *Trichinella pseudospiralis* presented 10 epitopes similar to TPO and EPX, as possible molecules triggering cross-reactivity. No virus presented identity with the human proteins studied.

**Conclusion:** TPO and EPX antigens shared potential cross-reactive epitopes with bacterial and nematode proteins, suggesting that molecular mimicry could be a mechanism that explains the relationship between infections and urticaria/hypothyroidism. *In vitro* work is needed to demonstrate the results obtained in the *in silico* analysis.

**Keywords:** Autoimmune diseases; Molecular mimicry; Urticaria; Thyroid disease.

## Estudio aerobiológico en Lima, Perú. ¿Tipuana-Tipu, tal vez un nuevo alérgeno?

Oscar Calderón<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Estación de Aerobiología acreditada por la National Allergy Bureau (NAB), de la American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI's), en la Clínica SANNA El Golf, San Isidro, Lima, Perú

<sup>2</sup>Subcoordinador del Comité de Aerobiología de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI)

<sup>3</sup>Miembro del Comité de Aerobiología Clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEALC)

### Correspondencia:

Oscar Calderón  
oscarcalderonll@gmail.com

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 58

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1321>

### Resumen

**Objetivo:** Reportar al polen de *Tipuana tipu* como un nuevo alérgeno capaz de desencadenar síntomas alérgicos.

**Métodos:** Los conteos de polen se realizaron según la técnica estandarizada con un equipo colector tipo Hirst, Burkard spore trap for seven days, siguiendo las recomendaciones del grupo de la Red Europea de Sociedades de Aerobiología. El equipo se instaló en la azotea de la Clínica SANNA El Golf, San Isidro, a 20 m de altura desde el nivel del suelo, 12°5'54"S 77°3'6"O en la zona suroeste del área urbana de Lima. El periodo de captación se llevó a cabo entre septiembre de 2020 y octubre de 2021. La recolección de granos de polen de *Tipuana tipu*, y la preparación del extracto alérgico (peso/volumen) 1:20 p/v, se realizó usando metodología previamente descrita. Se realizaron estudios de pruebas cutáneas (skin prick test), en 80 pacientes (entre 18 y 50 años), con sintomatología de rinoconjuntivitis; referían, además, mayor intensidad de sus síntomas entre noviembre y enero. La mayoría de pacientes dijeron vivir cerca a avenidas y parques donde había árboles de *Tipuana tipu*. Fueron evaluados en el servicio de Alergología de la Clínica SANNA, El Golf, San Isidro. Se aplicaron extractos de polen de *Tipuana tipu*, y otros aeroalérgenos como ácaros del polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*), hongos ambientales (*Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*), epitelios de gato y perro, Periplaneta americana, mezclas de seis gramíneas, mezclas de malezas (Inmunotek, España).

**Resultados:** Encontramos un total de 952 granos/m<sup>3</sup> de polen de *Tipuana tipu* entre noviembre de 2020 y enero de 2021; con la máxima concentración de 37 granos/m<sup>3</sup> el 10 de diciembre. También identificamos otras familias polínicas: Poaceae, Myrtaceae, Compositae y Betulaceae. 14/80 pacientes (el 17,5%), resultaron positivos solo al extracto de *Tipuana tipu*, en el skin prick test. La mayoría de los pacientes con resultado positivo al extracto de *Tipuana tipu* referían síntomas de rinoconjuntivitis durante el periodo de polinización de los árboles de *Tipuana*. Cuatro pacientes tuvieron positividad al extracto de *Tipuana tipu*, y al extracto en mezcla de seis gramíneas; la mayoría del resto de pacientes mostraron sensibilidad a ácaros del polvo doméstico (*Dermatophagoides pteronyssinus*).

**Conclusiones:** Los habitantes de la zona suroeste de la ciudad urbana de Lima están expuestos al polen de *Tipuana tipu*. No hemos encontrado publicaciones previas sobre alergia a este tipo de polen. Casi un 18% de pacientes estudiados en nuestra muestra, estuvieron monosensibilizados al extracto del polen de *Tipuana tipu*. Los resultados de este estudio deberían ampliarse y ser comparados con data en los años siguientes, identificar fluctuaciones estacionales y anuales, extender los captadores a otras locaciones en Lima, y por supuesto, intentar estandarizar y mejorar el extracto del polen de *Tipuana tipu*.

**Palabras clave:** Aerobiología; Alergia a polen; *Tipuana Tipu*; Burkard; Rinitis alérgica; Conjuntivitis alérgica.

### Abstract

**Objective:** To report the *Tipuana tipu* pollen as a new allergen capable of triggering allergic symptoms.

**Methods:** The pollen counts were made according to standardized technique with a Burkard seven days following the European Aerobiology Society's Network Group recommendations. The trap was installed on the roof of Clinica SANNA, El Golf, San Isidro, which is 20 m high, 12°5'54"S 77°3'6"W in the west-south of the Lima urban area. The sampling period was performed from September 2020 to October 2021. Collection of *Tipuana tipu* pollens and Preparation of *Tipuana tipu* pollen extracts 1:20 w/v was done using a previously described method. We carried out systematic skin prick testing with *Tipuana tipu* pollen extract and other aeroallergens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*), molds (*Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*), cat and dog danders, *Periplaneta americana*, grass six mix, weed mix (Inmunotek, Spain) on 80 patients (18 to 50 years old) seen in our allergy center, they suffering from november to january rhinitis and/or conjunctivitis symptoms. The majority living near avenues and large green areas, where *Tipuana* trees grew.

**Results:** We found a total of 952 grains/m<sup>3</sup> of *Tipuana tipu* pollen between November 2020 to January 2021, with the maximum concentration of 37 grains/m<sup>3</sup> on December 10<sup>th</sup>. We also found other airborne pollen Types: Poaceae, Myrtaceae, Compositae and Betulaceae. 14/80 patients (17,5%) showed positive skin prick test only to *Tipuana tipu* extract. Most of the patients with positive tests to *Tipuana* extract presented symptoms of rhinoconjunctivitis during the *Tipuana* pollination period. Four patients showed positive skin prick test to *Tipuana tipu* and grass 6 mix extracts, most of the rest of our patients were sensitized to dust mites' extracts (*Dermatophagoides pteronyssinus*).

**Conclusions:** The west-south population of Lima urban city is exposed to *Tipuana tipu* pollen. We do not find previous publications about *Tipuana tipu* allergy. Almost 18% of the patients tested in our sample were mono-sensitized to this pollen. The results of this study should be compared with data from the forthcoming years, to identify seasonal and annual fluctuations, extend the traps to other locations in Lima, and of course try to standardize and improve the *Tipuana tipu* pollen extract.

**Keywords:** Aerobiology; Pollen allergy; *Tipuana Tipu*; Burkard; Allergic rhinitis; Allergic conjunctivitis.

## Immunofenotipo por citometría espectral, revela un perfil de linfopenia asociado a desregulación con aumento de linfocitos de memoria efectora en paciente con mutación en el gen ITPR3

César Muñoz,<sup>1</sup> María Mónica de Vivero,<sup>2</sup> Nathalie Acevedo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fundación Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena, Colombia

<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

### Correspondencia:

Cesar Andrés Muñoz Mejía  
cesar21988@gmail.com

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 59

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1361>

### Resumen

**Antecedentes:** Las variantes en genes del transporte de calcio intracelular han sido asociadas a inmunodeficiencias sindrómicas con un fenotipo IDCG.

**Reporte de caso:** Niña de siete años, de padres no consanguíneos, en Cartagena-Colombia. A los dos meses de vida, presenta hematoquecia y se diagnostica con proctolitis alimentaria sin mejoría con restricción a leche, trigo y huevo, desarrollando desnutrición. A los ocho meses, una biopsia de colon muestra hiperplasia linfoide crónica, cursa con anemia, eosinofilia, pero IgE total y específica a alimentos normales. A los cuatro años, el Servicio de Inmunología la encuentra asintomática, recuperada nutricionalmente y sin sensibilización alérgica, pero persiste eosinofilia y calprotectina elevada, sugiriendo una enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano. Las inmunoglobulinas fueron normales, poblaciones linfocitarias con linfopenia CD3, CD4 y CD8. A los seis años, presenta dermatitis atópica, sigue con calprotectina elevada y linfopénica. El inmunofenotipo por citometría espectral mediante Cytex<sup>®</sup>cFluor<sup>®</sup>Immunoprofiling-Kit14, mostró linfopenia e inversión CD4/CD8. Los linfocitos T-virgenes CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> estaban disminuidos, en cambio las poblaciones de memoria efectora T-CD8+CD45RA-CCR7- y T-CD8+CD45RA+CCR7- estaban expandidas. Los linfocitos T-CD4<sup>+</sup> de memoria efectora y central, también estaban aumentados<sup>1</sup> (Imagen 1). El exoma reveló una variante heterocigótica en el gen ITPR3 (padre portador), c.7571G>A, p.(Arg2524His); los predictores la clasifican como de potencial efecto deletéreo.

**Conclusiones:** La clínica y el inmunofenotipo de esta variante candidata difiere de otras relacionadas con el transporte del calcio intracelular. Son necesarios estudios funcionales para validar su causalidad. Una paciente con una variante potencialmente deletérea, presenta un inmunofenotipo con linfopenia CD3 y activación persistente de los linfocitos.

**Palabras clave:** Enfermedades de inmunodeficiencia primaria; Citometría de flujo; Linfopenia.

### Abstract

**Background:** Variants in intracellular calcium transport genes have been associated with syndromic immunodeficiencies with a SCID phenotype.

**Case report:** Seven-year-old girl of non-consanguineous parents, in Cartagena-Colombia. At two months of age, he presented hematochezia and was diagnosed with alimentary proctolitis without improvement with restriction to milk, wheat and eggs, and malnutrition developed. At eight months, a colon biopsy shows chronic lymphoid hyperplasia, presenting with anemia, eosinophilia, but total and specific IgE to normal foods. After four years, the Immunology Service found her asymptomatic, nutritionally recovered and without allergic sensitization, but eosinophilia and elevated calprotectin persisted, suggesting an early-onset inflammatory bowel disease. Immunoglobulins were normal, lymphocyte populations with CD3, CD4 and CD8 lymphopenia. At six years old, she presented atopic dermatitis, still had elevated calprotectin and was lymphopenic. Immunophenotyping by spectral cytometry using Cytex<sup>®</sup>cFluor<sup>®</sup>Immunoprofiling-Kit14 showed lymphopenia and CD4/CD8 inversion. Naïve CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes were decreased, while T-CD8+CD45RA-CCR7- and T-CD8+CD45RA+CCR7- effector memory populations were expanded. Effector and central memory CD4<sup>+</sup> T-lymphocytes were also increased<sup>1</sup> (Image 1). The exome revealed a heterozygous variant in the ITPR3 gene (carrier father), c.7571G>A, p.(Arg2524His); predictors classify it as having a potential eliminating effect.

**Conclusions:** The clinical features and immunophenotype of this candidate variant differ from others related to intracellular calcium transport. They are functional studies necessary to validate their causality. A patient with a potentially deleted variant presents an immunophenotype with CD3 lymphopenia and persistent lymphocyte activation.

**Keywords:** Primary immunodeficiency diseases; Flow cytometry; Lymphopenia.



## Nuevos epítopes B y T, consenso de tropomiosina involucradas en reactividad cruzada entre diez especies diferentes. Un estudio *in silico*

Luis Fang,<sup>1</sup> Dalgys Martínez,<sup>1,3</sup> Catherine Meza-Torres,<sup>1,4</sup> Ana Moreno-Woo,<sup>1</sup> Nicole Pereira-Sanandrés,<sup>1,2</sup> Alex Domínguez Vargas,<sup>1,2</sup> Gloria Garavito,<sup>1,2</sup> Eduardo Egea<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universidad del Norte. División Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina. Barranquilla, Colombia

<sup>2</sup>Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla, Colombia

<sup>3</sup>Universidad de Cartagena. Instituto de Investigaciones Inmunológicas. Cartagena, Colombia

<sup>4</sup>Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

### Correspondencia:

Luis Fang

Lfang@uninorte.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 60

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1367>

### Resumen

**Objetivo:** Este estudio tuvo como objetivo identificar mediante métodos *in silico* epítopes B y T consenso de tropomiosina de especies de camarón, ácaros del polvo doméstico, insectos y nematodos asociados a enfermedades alérgicas en países tropicales.

**Métodos:** El análisis *in silico* incluyó tropomiosina de ácaros (Der p 10, Der f 10, Blo t 10), insectos (Aed a 10, Per a 7, Bla g 7), camarones (Lit v 1, Pen m 1, Pen a 1), y nematodo (Asc l 3). Todas las secuencias se tomaron de la base de datos UniProt. Los epítopes IgE lineales se predijeron con AlgPred 2.0 y se validaron con BepiPred 3.0. Los epítopes de células T de unión a MHC-II se predijeron utilizando el servidor IEDB, que implementa nueve métodos predictivos (método de consenso, biblioteca combinatoria, NN-align-2.3, NN-align-2.2, SMM-align, Sturniolo, NetMHCIIpan -3.1 y NetMHCIIpan -3.2). Estas predicciones se centraron en diez alelos HLA-DR y 2 HLA-DQ asociados con enfermedades alérgicas. Posteriormente, se identificaron epítopes consenso B y T presentes en todas las especies.

**Resultados:** Se identificaron 12 secuencias que se comportaron como epítopes de IgE y, también, como epítopes de células B. Tres de ellas: 160RKYDEVARKLAMVEA174, 192ELEELRVVGNLKSLEVSEEKAN213 y 251KEVDRLEDELV261, fueron consenso en todas las especies. Once péptidos mostraron una fuerte unión (rango percentil  $\leq 2,0$ ) a HLA-DRB1\*0301, \*0402, \*0411, \*0701, \*1101, \*1401 y a HLA-DQA1\*03:01/DQB1\*03:02, o HLA-DQA1\*05:01/DQB1\*02:01. Solo se encontraron dos secuencias: 167RKLAMVEADLERAEERAETGESKIVLEELRV199 con fuerte afinidad por HLA-DQA1\*03:01/DQB1\*03:02, y HLA-DQA1\*05:01/DQB1\*02:01. Se identificaron dos secuencias que son epítopes B y T, y son consenso entre especies: 167RKLAMVEA174 y 192ELEELRV199.

**Conclusiones:** Estos datos describen tres secuencias que pueden explicar la reactividad cruzada de IgE entre las especies analizadas. Además, los epítopes B y T consenso se pueden usar para investigaciones *in vitro* adicionales, y pueden ayudar a diseñar inmunoterapia basada en proteínas de múltiepítopes para enfermedades alérgicas relacionadas con la tropomiosina.

**Palabras clave:** Alérgeno; IgE; Reactividad cruzada; Tropomiosina.

### Abstract

**Objective:** This study aimed to identify by *in silico* methods tropomyosin consensus B and T epitopes of shrimp species, house dust mites, insects, and nematodes associated with allergic diseases in tropical countries.

**Methods:** *In silico* analysis included tropomyosin from mites (Der p 10, Der f 10, Blo t 10), insects (Aed a 10, Per a 7, Bla g 7), shrimp (Lit v 1, Pen m 1, Pen a 1), and nematode (Asc l 3); all sequences were taken from the UniProt database. Linear IgE epitopes were predicted with AlgPred 2.0 and validated with BepiPred 3.0. MHC-II binding T cell epitopes were predicted using the IEDB server, which implements nine predictive methods (consensus method, combinatorial library, NN-align-2.3, NN-align-2.2, SMM-align, Sturniolo, NetMHCIIpan -3.1, and NetMHCIIpan -3.2) these predictions focused on 10 HLA-DR and 2 HLA-DQ alleles associated with allergic diseases. Subsequently, consensus B and T epitopes present in all species were identified.

**Results:** We identified 12 sequences that behaved as IgE-epitopes and B-cell epitopes, three of them: 160RKYDEVARKLAMVEA174, 192ELEELRVVGNLKSLEVSEEKAN215, 251KEVDRLEDELV261 were consensus in all species. Eleven peptides (T-epitopes) showed strong binding (percentile rank  $\leq 2.0$ ) to HLA-DRB1\*0301, \*0402, \*0411, \*0701, \*1101, \*1401, HLA-DQA1\*03:01/DQB1\*03:02, and HLA-DQA1\*05:01/DQB1\*02:01. Only two T-epitopes were consensus in all species: 167RKLAMVEADLERAEERAETGESKIVLEELRV199, and 218EEeY KQIKT LTaKLKAEARAEFAERSV246. Subsequently, we identified 2 B and T epitope sequences and reached a consensus between species 167RKLAMVEA174 and 192ELEELRV199.

**Conclusions:** These data describe three sequences that may explain the IgE cross-reactivity between the analyzed species. In addition, the consensus B and T epitopes can be used for further *in vitro* investigations and may help to design multiple-epitope protein-based immunotherapy for tropomyosin-related allergic diseases.

**Keywords:** Allergen; IgE; Cross-reactivity; Tropomyosin.



## Mimetismo molecular entre enfermedades cardiovasculares y antígenos de microorganismos

Andrés Sánchez-Caraballo,<sup>1,2,3</sup> Valentina García-Solano,<sup>1</sup> Sonia Karina González-Rangel,<sup>1</sup> Valeria Grattz-Lamadrid,<sup>1</sup> Marlon Munera-Gomez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Health Faculty, Medical Research Group (GINUMED), University Corporation Rafael Nuñez, Cartagena, Colombia

<sup>2</sup>Group of Clinical and Experimental Allergy (GACE), IPS Universitaria, University of Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>3</sup>Grupo de Farmacia, Cosmética y Alimentos (GIFTCA)

### Correspondencia:

Andrés Sánchez Caraballo  
andres.sanchez@curnvirtual.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 61

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1379>

### Resumen

**Introducción:** Las enfermedades cardiovasculares son el resultado de la interacción genética y ambiental que condiciona la integridad del corazón y los vasos sanguíneos. Los factores de riesgo incluyen infecciones. La respuesta inflamatoria contra el agente infeccioso es un desencadenante de las enfermedades cardiovasculares autoinmunes, debido a la similitud entre las proteínas del patógeno y los antígenos humanos, pues la respuesta inmunitaria puede presentar reactividad cruzada causada por mimetismo molecular.

**Métodos:** Realizamos una búsqueda de patógenos involucrados en enfermedades cardíacas autoinmunes y de autoantígenos asociados a estas enfermedades en los buscadores Pubmed y Google Scholar. La identidad entre proteínas se realizó a través de alineamientos globales utilizando PSI-BLAST. Las estructuras 3D de las proteínas fue obtenida por Uniprot o NCBI y, si no se encontraban, las estructuras se modelaban por homología, utilizando el servidor Swiss Model. La predicción de los epítopes se realizó a través de Ellipro, y la Base de Datos de Epítopos Inmunológicos (IEDB). Además, se utilizó el programa PYMOL para la visualización de proteínas en 3D, y el posicionamiento de los epítopes en la estructura.

**Resultados:** Diez proteínas cardiovasculares mostraron una identidad (30-88,24%) en sus secuencias de aminoácidos con antígenos de diez patógenos. Las proteínas de actina y las familias de proteínas de choque térmico (HSP, por sus siglas en inglés), presentaron niveles de identidad más altos con *Trypanosoma Cruzi*, *Cryptococcus neoformans* y *Chlamydia trachomatis*, 71,47%, 88,24% y 80,61%, respectivamente. Otros patógenos, como *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus* sp, *Magnetospirillum gryphiswaldense*, *Helicobacter pylori* y *Chlamydia pneumoniae*, presentaron identidad moderada con un valor máximo del 65,79%.

**Conclusión:** La actina humana y las HSP comparten un alto grado de conservación con epítopos de varios microorganismos, como bacterias, hongos y protozoos; lo que sugiere la imitación molecular y la reactividad cruzada como mecanismos para el desarrollo de la aterosclerosis, la enfermedad cardíaca reumática, la miocarditis y la enfermedad cardíaca de Chagas. Se necesitan trabajos in vitro e in vivo, que demuestren los resultados obtenidos en el análisis In Silico.

**Palabras clave:** Enfermedades autoinmunes; Chagas; Reactividad cruzada; Cardiopatías autoinmunes; Infecciones.

### Abstract

**Introduction:** Cardiovascular diseases are the result of genetic and environmental interaction that conditions the integrity of the heart and blood vessels. Risk factors include infections. The inflammatory response against the infectious agent is a trigger of autoimmune cardiovascular diseases due to the similarity between the pathogen proteins and human antigens, since the immune response can present cross-reactivity caused by molecular mimicry.

**Methods:** We performed a search for pathogens involved in autoimmune heart diseases and autoantigens 9 associated with these diseases in the Pubmed and Google Scholar search engines. Identity between proteins was performed through global alignments using PSI-BLAST. The 3D structures of the proteins were obtained by Uniprot or NCBI and, if not found, the structure was modeled by homology using the Swiss Model server. Epitope prediction was performed through Ellipro and the Immunological Epitope Database (IEDB). In addition, the PYMOL program was used to visualize proteins in 3D and position the epitopes in the structure.

**Results:** A total of ten cardiovascular proteins showed identity (30-88,24%) in their amino acid sequences with antigens from 10 pathogens. Actin proteins and heat shock protein (HSP) families had higher levels of identity with *Trypanosoma Cruzi*, *Cryptococcus neoformans*, and *Chlamydia trachomatis*, 71,47%, 88,24%, and 80,61%, respectively. Other pathogens, such as *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus* sp, *Magnetospirillum gryphiswaldense*, *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae*, presented a moderate identity with a maximum value of 65,79%.

**Conclusion:** Human actin and HSPs share a high degree of conservation with epitopes from various microorganisms, such as bacteria, fungi and protozoa, suggesting molecular mimicry and cross-reactivity as a mechanism for the development of atherosclerosis, heart disease rheumatic disease, myocarditis and Chagas heart disease. In vitro and in vivo work is needed to demonstrate the results obtained in the In Silico analysis.

**Keywords:** Autoimmune diseases, Chagas, Cross-reactivity, Autoimmune heart disease, Infections.

## Registro de miembros de la Asociación de Pacientes con Angioedema Hereditario de Perú

Oscar Manuel Calderón-Llosa,<sup>1,2,4,5</sup> Danny Muñoz-Campos,<sup>1,4</sup> Margarita Olivares-Gómez<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Angioedema Center of Reference and Excellence-ACARE, Clínica SANNA El Golf, San Isidro, Lima, Perú

<sup>2</sup>Médico Monitor de la Asociación de Pacientes con Angioedema Hereditario de Perú

<sup>3</sup>Clínica Medellín Poblado, Medellín, Colombia

<sup>4</sup>Comité de Angioedema Hereditario de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI)

<sup>5</sup>Asociación Latinoamericana de Angioedema Hereditario (ALAEH)

### Correspondencia:

Oscar Manuel Calderón Llosa  
oscarcalderonll@gmail.com

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 62

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1318>

### Resumen

**Objetivo:** Reportar el registro de pacientes de la Asociación de Pacientes con Angioedema Hereditario de Perú, AEH.

**Métodos:** Se utilizó el cuestionario del Comité de AEH, de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI). Se solicitó el consentimiento a la Asociación de Pacientes para reportar los datos.

**Resultados:** Se reportan datos de 63 pacientes, 51 mujeres y 12 hombres, en un rango de edad entre 6 y 74 años. Nueve menores de 18 años, 5/9, entre 6 y 13 años. 45 con AEH-C1-INH tipo I, 12 AEH-FXII, 5 AEH-D, 1 AEA. La edad promedio de inicio de síntomas en 56/62 pacientes fue de 16,8. En 50/62 pacientes adultos con AEH, el promedio de tiempo de espera en el diagnóstico fue de 19,3 años. *Laboratorio:* Se puede desarrollar C4 complemento, C1-Inhibidor antigénico y funcional. *Tratamientos:* Se cuenta con acceso al ácido tranexámico (AT) y andrógenos atenuados. No se cuenta con tratamientos específicos para profilaxis de largo plazo. Se utilizaron dosis moderadas/altas de (AT), hasta 6 g por l V/ en 24 horas, inmediatamente, al inicio de las crisis de AEH, ayuda a que los ataques no sean tan intensos y tengan menor duración y frecuencia.

**Conclusiones:** Se presentan 63 miembros de la Asociación de Pacientes con Angioedema Hereditario de Perú. Se han mejorado los exámenes sanguíneos para el diagnóstico del AEH. Se utilizaron dosis moderadas/altas de ácido tranexámico con aceptable respuesta en los pacientes. No se han presentado decesos por crisis de AEH en los miembros de la Asociación.

**Palabras clave:** Angioedema hereditario; Perú; Angioedema; Registro peruano; ACARE; Clínica SANNA El Golf.

### Abstract

**Objective:** To report the registry of the HAE Peruvian patient's association.

**Methods:** We used the questionnaire of the Latin American HAE committee. Consent was requested from the patient's association to report the data.

**Results:** We report data of 63 patients, 51 Female, 12 Male, range age between 6 to 74 years. Nine under 18 years old, 5/9 between 6 to 13 years. Forty-five HAE C1-INH type I, 12 HAE-FXII, 5 HAE UNK, 1 AAE. Symptoms onset average age in 56/62 HAE patients was 16.8. In a group of 50/62 adult HAE patients, the average diagnostic delay approximately was 19.3 years. *Laboratory tests:* we can perform C4 complement C1-inhibitor antigenic and functional tests. *Treatments:* The patients have access to tranexamic acid (TA) and attenuated androgens. We do not have registered specific long-term prophylaxis treatments. We used moderate/high doses of TA, in most patients up to 6 gr i.v./in 24 hours, we start with the treatment immediately the HAE acute crisis is beginning, it helps to the HAE attacks are less symptomatic, resolves in a few days and decrease the frequency.

**Conclusions:** We present 63 members of the Association of Patients with Hereditary Angioedema of Perú. We have improved blood tests for HAE diagnosis. Moderate and high doses of Tranexamic Acid are used for prophylaxis and acute crisis respectively, with acceptable response. No deaths have been reported due to HAE crisis in the patient's association.

**Keywords:** Hereditary angioedema; Peru; Angioedema; Peruvian registry; ACARE Clínica SANNA El Golf.

## Anafilaxia por leguminosas: reporte de un caso

Leidy Johana Alzate-Pérez,<sup>1</sup> Natalia Aguirre-Morales,<sup>2</sup> Libia Susana Diez-Zuluaga<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Residente en Alergología Clínica, Universidad de Antioquia. Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>2</sup>Médica, especialista en Alergología Clínica, Universidad de Antioquia. Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Alergo SAS Y IPS CIGE

<sup>3</sup>Médica, especialista en Alergología Clínica, Universidad de Antioquia. Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), docente de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Hospital Alma Mater

### Correspondencia:

Leidy Johana Alzate Pérez  
leidyj.alzate@udea.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 63

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1358>

### Resumen

**Antecedentes:** Las leguminosas pertenecientes a la familia *Fabaceae* del orden *Fabales*, son una fuente de proteína de amplio consumo. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE a las leguminosas, siendo los alérgenos más estudiados el maní y la soya. En la región mediterránea y en India, las lentejas, garbanzos y arvejas se han considerado alérgenos importantes, y se ha informado que las leguminosas representan la quinta causa más común de alergia alimentaria en niños menores de cinco años en España. En América Latina, hay pocos reportes de alergia a las leguminosas diferentes al maní, y éstos son, especialmente, en población pediátrica.

**Objetivo:** Describir el caso de alergia mediada por IgE a leguminosas, en una paciente adulta.

**Reporte de caso:** Se describe el caso de una paciente de 65 años, quien reporta un cuadro de 20 años con evolución consistente de urticaria generalizada, acompañada de angioedema y disnea, que ocurre, en forma inmediata, tras el consumo lentejas, frijoles, garbanzos, soya y carnes frías; y requiere de ingresos al servicio de urgencias por esta causa. Tolerancia maní. No se reporta anafilaxia en otro contexto diferente a los descritos. Ha presentado prurito generalizado con la exposición a vapores de la cocción de frijoles. **Antecedentes patológicos:** hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, hipotiroidismo. **Alérgicos:** Anafilaxia por Penicilina a los 30 años. **Otros antecedentes:** Reacción local extensa con picadura de himenópteros. **Prick test trofoalérgenos:** soya 3 mm. **Prick to prick** proteína a base de soya comercial 7mm, garbanzo 5mm, lenteja 6mm y frijol 7mm. Fue negativa para trigo y maní (Imagen 1). (Adjunta en archivo separado). Tiene reporte de triptasa normal. Se dio indicación de porte adecuado de adrenalina y evitación estricta de leguminosas, excepto maní.

**Conclusiones:** La alergia a las leguminosas es poco conocida en nuestro medio, y afecta principalmente a los niños. Sus manifestaciones clínicas incluyen reacciones leves y anafilaxia. Se ha informado, un alto grado de reactividad cruzada entre las leguminosas. Las lentejas tienen reactividad cruzada con garbanzos y frijoles. La alergia al maní también puede estar asociada con la alergia a lentejas, garbanzos y guisantes, pero se informa con menos frecuencia.

**Palabras clave:** Hipersensibilidad a los alimentos; *Fabaceae*; Anafilaxia.

### Abstract

**Background:** Legumes belonging to the family *Fabaceae* of the order *Fabales* are a widely consumed source of protein. IgE-mediated hypersensitivity reactions to legumes have been described, the most studied allergens being peanuts and soybeans. In the Mediterranean region and India, lentils, chickpeas and peas have been considered important allergens and legumes have been reported to represent the fifth most common cause of food allergy in children under 5 years of age in Spain. In Latin America, there are few reports of allergy to legumes other than peanuts, and these are especially in the paediatric population.

**Objective:** To describe a case of IgE-mediated legume allergy in an adult female patient.

**Case report:** We describe the case of a 65-year-old female patient who reports a 20-year history of generalized urticaria, accompanied by angioedema and dyspnea occurring immediately after consumption of lentils, beans, chickpeas, soya beans and cold meats, requiring admission to the emergency department for this cause. Tolerates peanuts. She does not report anaphylaxis in any context other than those described. He has presented generalized pruritus with exposure to fumes from cooking beans. **Pathological history:** Hypertension, type II diabetes mellitus, hypothyroidism. **Allergic:** Anaphylaxis due to penicillin at the age of 30. **Other history:** extensive local reaction to hymenoptera sting. **Prick test trophoallergens:** soya 3 mm. **Prick to prick** protein based on commercial soybean 7mm, chickpea 5mm, lentil 6mm and bean 7mm. He was negative for wheat and peanut (Image 1) (Attached in separate file). It has a normal tryptase report. Indication was given for adequate adrenaline and strict avoidance of legumes, except peanuts.

**Conclusions:** Legume allergy is little known in our environment and mainly affects children. Clinical manifestations include mild reactions and anaphylaxis. A high degree of cross-reactivity among legumes has been reported. Lentils have cross-reactivity with chickpeas and beans. Peanut allergy may also be associated with allergy to lentils, chickpeas, and peas, but is less frequently reported.

**Keywords:** Food hypersensitivity; *Fabaceae*; Anaphylaxis.

## Medición de citoquinas mediante una técnica multiplex por citometría espectral: aplicación en el estudio de la inmunobiología de la ascariasis

Ana Lozano,<sup>1</sup> Carolina Sánchez-Marrugo, Kevin Llinás-Caballero, Carlos Barrios, Nathalie Acevedo, Josefina Zakzuk, Luis Caraballo

<sup>1</sup>Estudiante, Doctorado en Ciencias Biomédicas, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena

<sup>2</sup>Médico, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena

<sup>3</sup>MSc. Inmunología, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena

<sup>4</sup>Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena

<sup>5</sup>Profesor Auxiliar, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena

<sup>6</sup>Docente asistente, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena

<sup>7</sup>Profesor Honorario de Inmunología y Alergología, Director, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

### Correspondencia:

Josefina Zakzuk

jzazuks@unicartagena.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 64-65

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1365>

### Resumen

**Objetivos:** Cuantificar la producción de citoquinas Th1/Th2/Th17, inducida por antígenos de *Ascaris lumbricoides* en PBMCs, utilizando una técnica de multiplex.

**Métodos:** Se realizaron cultivos de PBMCs de personas con infección leve por *A. lumbricoides* (n = 20), y no infectadas (n = 21), y se estimularon con extracto de *A. lumbricoides* (ExtAscaris), un mix de anti-CD2/CD3/CD28 (CDmix), como control positivo, y solo medio (control negativo). Las citoquinas en los sobrenadantes, se midieron usando el estuche BD™ Cytometric Bead Array Human Th1/Th2/Th17, para identificar IFN-γ, TNF, IL-10, IL-6, IL-4, IL-2 e IL-17A. La lectura se realizó en un citómetro espectral (Northern Lights, Cytek, USA), y el análisis en software R, usando los paquetes *tidyverse*, *beadplexr*, *flowCore* y *arsenal*. Se calculó la concentración de citoquinas mediante ajuste de curva logística de cinco parámetros. Se empleó la prueba t para comparar casos y controles y una p < 0,05, se consideró como significativa. Se contó con autorización del Comité de Ética de la Universidad de Cartagena para hacer la investigación y con el consentimiento informado por parte de los participantes. Este trabajo fue financiado por el Sistema General de Regalías de Colombia, bajo el BPIN2020000100405 - BPIN2020000100364.

**Resultados:** Al utilizar el canal de detección R8 para identificar las citoquinas y el modelo de agrupamiento *mclust*, se extrajo eficientemente la intensidad de fluorescencia para cada citoquina (Figura 1). No se encontraron diferencias significativas en los niveles de las siete citoquinas entre casos y controles (Figura 2). Aunque la respuesta de IFN-γ, y hacia ExtAscaris fue más alta en los casos de controles (252,5 ng/mL vs 173,1 ng/mL), la diferencia no fue significativa. La IL-17A (límite de detección: 18,9 pg/mL) fue más detectable en casos que en controles (cinco casos, 23% vs dos controles, 9,5%). La IL-4 solo se detectó en los sobrenadantes de cultivos estimulados con CDmix, pero no con el extracto de Ascaris (Figura 2).

**Conclusiones:** La técnica multiplex por citometría espectral, combinada con el análisis en software de licencia libre, se mostró aplicable para cuantificar citoquinas inducidas por antígenos de *A. lumbricoides* en PBMCs. Sin embargo, se requiere de un método más sensible para evaluar la respuesta de IL-4 en el contexto de la ascariasis. Los resultados no revelaron diferencias significativas en la producción de citoquinas entre casos y controles para los estímulos evaluados.

**Palabras clave:** Helmintos; Citometría de flujo; Citocinas; Leucocitos; Mononucleares.

### Abstract

**Objective:** To quantify the production of Th1/Th2/Th17 cytokines induced by *Ascaris lumbricoides* antigens in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) using a multiplex technique.

**Methods:** PBMCs were cultured from individuals with mild *A. lumbricoides* infection (n = 20) and uninfected individuals (n = 21) and stimulated with *A. lumbricoides* extract (ExtAscaris), a mix of anti-CD2/CD3/CD28 (CDmix) as a positive control, and only medium (negative control). Cytokines in the supernatants were measured using the BD™ Cytometric Bead Array Human Th1/Th2/Th17 kit, to identify IFN-γ, TNF, IL-10, IL-6, IL-4, IL-2, and IL-17A. Readings were taken on a spectral cytometer (Northern Lights, Cytek, USA), and analysis was performed using R software with packages "tidyverse," "beadplexr," "flowCore," and "arsenal." Cytokine concentrations were calculated using a 5-parameter logistic curve. The t-test was used to compare cases and controls, and statistical significance was set at p < 0.05. The study was approved by the Ethics Committee of the University of Cartagena and the participants provided informed consent. This study was financially supported by the Colombian Sistema General de Regalías under the BPIN2020000100405 - BPIN2020000100364.

**Results:** Efficient fluorescence intensity extraction for each cytokine was achieved using detection channel R8 and the "mclust" clustering model

(Figure 1). No significant differences were found in the levels of the seven cytokines between cases and controls (Figure 2). Although the IFN- $\gamma$  response to ExtAscaris was higher in cases than in controls (252.5 ng/mL vs. 173.1 ng/mL), the difference was not significant. IL-17A (detection limit: 18.9 pg/mL) was more detectable in cases than controls (5 cases, 23% vs. 2 controls, 9.5%). IL-4 was only detected in the supernatants from CDmix-stimulated cultures but not with the Ascaris extract (Figure 2).

**Conclusions:** The multiplex technique using spectral flow cytometry combined with open-source *software* analysis proved applicable for quantifying cytokines induced by *A. lumbricoides* antigens in PBMCs. However, a more sensitive method is needed to evaluate IL-4 response in the context of ascariasis. The results did not reveal significant differences in cytokine production between cases and controls for the evaluated stimuli.

**Keywords:** Helminths; Flow cytometry; Cytokines; Leukocytes; Mononuclear.

## Genotipos HLA asociados a síntomas gastrointestinales en pacientes con espondiloartritis sin enfermedad inflamatoria intestinal

Maria Alejandra Meneses-Toro,<sup>1,2</sup> Omar Javier Calixto,<sup>1,2</sup> Viviana Parra-Izquierdo,<sup>3,4</sup> Cristian Flórez-Sarmiento,<sup>3,4</sup> Juliette de Ávila de-Quiroga,<sup>4</sup> Alejandro Ramos-Casallas,<sup>4</sup> Lorena Chila-Moreno,<sup>2,4</sup> Juan Manuel Bello-Gualtero,<sup>1,2</sup> Wilson Bautista-Molano,<sup>2,4</sup> Consuelo Romero-Sanchez<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Militar Central, Rheumatology and Immunology Department, Clinical Immunology Group, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Universidad Militar Nueva Granada, School of Medicine, Clinical Immunology Group, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Gastroadvanced IPS, Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Universidad El Bosque, Cellular and Molecular Immunology Group, INMUBO, Bogotá, Colombia

### Correspondencia:

Maria Alejandra Meneses Toro  
maleja.mt@gmail.com

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 66

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1371>

### Resumen

**Objetivo:** Establecer la asociación entre genotipos HLA-A, B, DR y variables gastrointestinales en pacientes con EspA, sin enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 91 pacientes con EspA y 401 controles sanos, con tipificación por tecnología de secuenciación Illumina Sequencing/PacBio, y LIFECODES HLA-PCR/SSO multiplex. Se evaluó la presencia de síntomas gastrointestinales por aplicación de una encuesta, y aquellos que presentaron dos o más síntomas, fueron llevados a valoración clínica por reumatología y gastroenterología, colonoscopia y estudio histopatológico. (Aprobación del Comité de Ética, HMC, 2022 - 2020).

**Resultados:** El 59,3% de los pacientes fueron hombres, con edad media de  $43,9 \pm 11,4$  años. El 80,2% se clasificó como espondilitis anquilosante. Se identificaron en ambos grupos 14, 28 y 19 genotipos para los loci HLA-A\*, HLA-B\* y HLA-DR\*, de los cuales se identificó relación con síntomas gastrointestinales: A\*26, A\*29 y B\*27, con dolor abdominal; DRB1\*11 y DRB1\*16, con distensión abdominal; A\*30, B\*38, DRB1\*13 y DRB1\*14, con pérdida de peso; B\*40, con diarrea >4 semanas y presencia de moco en las deposiciones con A\*2 y DRB1\*11 ( $p < 0,05$ ). Además, la presencia de B\*15, tuvo relación estadística con intolerancia a algún tipo de alimento, a resaltar el genotipo B\*27, en relación con granos y lácteos; A\*23 con granos, verduras y carnes; y el B\*49, con verduras y lácteos ( $p < 0,05$ ). Frente a las variables endoscópicas, se encontraron cambios macroscópicos en la mucosa de íleon relacionados con A\*02, B\*48, DRB1\*14 y, a destacar, la relación B\*27 con úlceras a este nivel. Cambios macroscópicos en colon sigmoides con B\*48 y en recto con A\*30. En cambios microscópicos, se mencionan alteraciones inflamatorias de íleon con genotipos DRB1\*07, DRB1\*13 y DRB1\*14, genotipos que se relaciona a cambios en íleon tanto endoscópica e histológicamente ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Estos resultados sugieren una posible susceptibilidad genética asociada al HLA, con genotipos que pueden predisponer a intolerancia alimentaria, síntomas gastrointestinales, e incluso, a cambios macroscópicos e histológicos, particularmente en tejido de íleon, entre los cuales está presente el B\*27, pero resaltan otros interesantes en HLA clase I, como clase II (DRB1\*14), en una población de alto mestizaje como la colombiana.

**Palabras clave:** Antígeno leucocitario humano; Espondiloartritis; Síntomas gastrointestinales; Íleon.

### Abstract

**Objective:** This study aimed to establish the association between HLA-A, B, DR genotypes and gastrointestinal variables in patients with SpA without inflammatory bowel disease (IBD).

**Methods:** Retrospective study of 91 patients with SpA and 401 healthy controls, with typing by Illumina Sequencing/PacBio and LIFECODES HLA-PCR/SSO multiplex sequencing technology. The presence of gastrointestinal symptoms was evaluated by administering a survey, and those who presented 2 or more symptoms were taken for clinical evaluation by rheumatology and gastroenterology, colonoscopy and histopathological study. (Ethics committee approval).

**Results:** The 59,3% of the patients were men, with a mean age of  $43,9 \pm 11,4$  years; 80,2% were classified as ankylosing spondylitis. 14, 28 and 19 genotypes for the HLA-A\*, HLA-B\* and HLA-DR\* loci were identified in both groups, of which a relationship with gastrointestinal symptoms was identified: A\*26, A\*29 and B\*27 were associated to abdominal pain, DRB1\*11 and DRB1\*16 with abdominal distention, A\*30, B\*38, DRB1\*13 and DRB1\*14 with weight loss, B\*40 with diarrhea >4 weeks, and presence of mucus in the stools with A\*02 and DRB1\*11 ( $p < 0.05$ ). Furthermore, the presence of B\*15 had a statistical relationship with intolerance to some food, highlighting the B\*27 genotype in relation to grains and dairy products, A\*23 with grains, vegetables and meats, and B\*49 with vegetables and dairy ( $p < 0.05$ ). Regarding the endoscopic variables, macroscopic changes were found in the ileum mucosa related to A\*02, B\*48, DRB1\*14 and the relationship between B\*27 and ulcers at this level should be highlighted. Macroscopic changes in the sigmoid colon with B\*48 and the rectum with A\*30. In microscopic changes, inflammatory alterations of the ileum are mentioned with genotypes DRB1\*07, DRB1\*13 and DRB1\*14, a genotype that is related to changes in the ileum both endoscopically and histologically ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** These findings indicate a potential genetic predisposition related to HLA genotypes that may increase the likelihood of food intolerance, gastrointestinal symptoms, and even visible and microscopic changes, specifically in the ileal tissue. The study highlights the presence of B\*27 and other noteworthy HLA class I and class II genes (such as DRB1\*14) in the diverse Colombian population.

**Keywords:** Human leukocyte antigen; Spondyloarthritis; Gastrointestinal symptoms; Ileum.



## Análisis *in silico* del mimetismo molecular entre Der p 23 contra fuentes alérgicas

Andrés Sánchez-Caraballo,<sup>1,2,3</sup> Valentina García-Solano,<sup>1</sup> Sonia Karina González-Rangel,<sup>1</sup> Valeria Grattz-Lamadrid,<sup>1</sup> Marlon Múnera-Gomez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Salud, Grupo de Investigación Médica (GINUMED), Corporación Universitaria Rafael Nuñez, Cartagena, Colombia

<sup>2</sup>Grupo de Alergia Clínica y Experimental (GACE), IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>3</sup>Grupo de investigación en Farmacéutica, Cosmética y Tecnología de Alimentos (GIFTCA), Universidad de Cartagena, Bolívar, Colombia

### Correspondencia:

Andrés Sánchez  
andres.sanchez@curnvirtual.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 67

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1377>

### Resumen

**Objetivo:** Identificar, a través de análisis *In Silico*, el posible mimetismo molecular entre Der p 23 y antígenos de fuentes alérgicas.

**Métodos:** Se buscó identidad entre Der p 23 y proteínas de las familias de ácaros Pyroglyphidae, Acaridae, Chortoglyphidae y Echimyopodidae, a través de PSI-BLAST, y se utilizaron PRALINE y EMBOSS para los alineamientos. Los antígenos con estructura experimental resuelta se obtuvieron de Protein Data Bank, y aquellos no informados, se generaron mediante Swiss Model Server y ALPHAFOLD 2. La predicción de epítopes se realizó con el servidor Ellipro y para la visualización de los modelos en 3D, se utilizó Pymol 2.3.

**Resultados:** El análisis entre alérgenos de Pyroglyphidae y Der p 23, mostró identidad con la proteína parecida a endoquitinasa de *D. pteronyssinus*, y el dominio de unión a quitina tipo 2 de *D. farinae*, con identidades entre 85 y 100%, con coberturas de 100% y 75%, respectivamente. Los alérgenos Der f 23 y Der p 23 de *D. farinae* y *D. pteronyssinus*, tuvieron una cobertura del 100% con identidades del 85,42% y 79,59%, respectivamente. Entre los alérgenos de *Tyrophagus putrescentiae*, se incluyeron la unión a quitina, glicoproteína específica del oviducto y Cda4p, las cuales tuvieron valores de identidad correspondientes al 40%, 42,22% y 34,78%, con valores de cobertura que no superan el 55%. No se encontraron resultados para Chortoglyphidae y Echimyopodidae.

**Conclusión:** Existe mimetismo molecular y homología estructural entre Der P 23 y alérgenos de fuentes alérgicas de las familias Pyroglyphidae y Acaridae. Se identificaron potenciales epítopes en Der p 23, los cuales podrían presentar reactividad cruzada con las proteínas de las fuentes alérgicas estudiadas, lo cual debe ser demostrado en estudios *In Vitro* e *In Vivo*. Se necesitan trabajos *In Vitro* e *In Vivo* que demuestren los resultados obtenidos en el análisis *In Silico*.

**Palabras clave:** Alergia; Mimetismo molecular; Ácaro; Der p 23; Bioinformática.

### Abstract

**Objective:** To identify through *In Silico* analysis the possible molecular mimicry between Der p 23 and antigens from allergenic sources.

**Methods:** Identity was sought between Der p 23 and proteins from the mite families Pyroglyphidae, Acaridae, Chortoglyphidae and Echimyopodidae, through PSI-BLAST and They used PRALINE and EMBOSS for the alignments. Antigens with resolved experimental structure were obtained from Protein Data Bank and those not reported were generated using Swiss Model server and ALPHAFOLD 2. Epitope prediction was carried out with the Ellipro server and Pymol 2.3 was used to visualize the 3D models.

**Results:** The analysis between Pyroglyphidae allergens and Der p 23 showed identity with the endochitinase-like protein of *D. pteronyssinus*, and the type 2 chitin binding domain of *D. farinae*, with identities between 85 and 100%, with coverage of 100%, and 75% respectively. The allergens Der f 23 and Der p 23 of *D. farinae* and *D. pteronyssinus* had 100% coverage with identities of 85.42% and 79.59%, respectively. Among the allergens of *Tyrophagus putrescentiae*, binding to chitin, oviduct-specific glycoprotein and Cda4p were included, which had identity values corresponding to 40%, 42.22% and 34.78%, with coverage values that did not exceed the 55%. No results were found for Chortoglyphidae and Echimyopodidae.

**Conclusion:** There is molecular mimicry and structural homology between Der P 23 and allergens from allergic sources of the Pyroglyphidae and Acaridae families. Potential epitopes were identified in Der p 23, which could present cross-reactivity with the proteins of the allergenic sources studied, which must be demonstrated in *In vitro* and *In vivo* studies. *In vitro* and *in vivo* work is needed to demonstrate the results obtained in the *In Silico* analysis.

**Keywords:** Allergy; Molecular mimicry; Mite; Der p 23; Bioinformatics.

## Reactividad IgE de una proteína multi-epítotope recombinante diseñada a partir de alérgenos de interés en el trópico - hallazgos preliminares

Luis Fang,<sup>1</sup> Dalgys Martínez,<sup>1,2</sup> Catherine Meza-Torres,<sup>1,3</sup> Nicole Pereira-Sanandrés,<sup>1</sup> Ana Moreno-Woo,<sup>1</sup> Gloria Garavito,<sup>1</sup> Eduardo Egea<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad del Norte. División de Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina, Barranquilla, Colombia

<sup>2</sup>Universidad de Cartagena. Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Cartagena, Colombia

<sup>3</sup>Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

### Correspondencia:

Luis Fang

Lfang@uninorte.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 68

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1366>

### Resumen

**Objetivo:** Diseñar una proteína multiepítotope a partir de alérgenos de *A. lumbricoides* y APD; y evaluar preliminarmente su reactividad IgE.

**Métodos:** Mediante herramientas computacionales se diseñó *In Silico*, una molécula que contiene múltiples epítotos T, de alérgenos derivados de *A. lumbricoides* y APD. Esta proteína multiepítotope (MP1) se expresó utilizando un sistema de *E. coli*, y se purificó mediante cromatografía de afinidad, empleando agarosa Ni-NTA. La reactividad IgE anti-MP1 y anti-extracto de APD, se evaluó mediante Dot-Blot y ELISA indirecta, a partir de suero de pacientes alérgicos a APD, e individuos no alérgicos procedentes de Barranquilla, Colombia. Los individuos alérgicos contaron con prueba cutánea positiva a una batería estandarizada de alérgenos inhalados (EUROLINE - Ref: DP 3704-1601-1 E) e IgE específica para ácaros.

**Resultados:** La proteína multiepítotope MP1 se expresó y purificó con alta pureza. El resultado del Dot-Blot, mostró que todos los sueros de pacientes alérgicos tuvieron una reactividad IgE menor a MP1 en comparación al extracto de APD. Por ELISA, se observaron concentraciones significativamente menores de IgE anti-MP1 (Mediana: 270,86 ng/ml; RIQ: 90,3), en contraste a los niveles de IgE anti-APD (Mediana: 988,5 ng/ml; RIQ: 1117,6), en suero de pacientes alérgicos a APD.

**Conclusiones:** Se diseñó, expresó y purificó una proteína compuesta por múltiples epítotos de alérgenos de *A. lumbricoides* y APD. Los resultados preliminares de Dot-Blot sugieren que esta molécula muestra propiedad hipoaalérgica con una reactividad IgE muy baja, en comparación con el extracto de ácaros. Se necesita continuar con estudios funcionales para comprender mejor la respuesta inmune inducida por esta molécula.

**Palabras clave:** Alergia; Alérgenos; Ácaros del polvo doméstico; *Ascaris lumbricoides*; Epítotos de células T; Multiepítotos; Inmunoterapia.

### Abstract

**Objective:** The objective of the present study was to design a multi-epitope protein from *A. lumbricoides* and APD allergens and to evaluate its IgE reactivity preliminarily.

**Methods:** Using computational tools, a molecule containing multiple "T" epitopes of allergens derived from *A. lumbricoides* and APD was designed "in silico". This multi-epitope protein (MP1) was expressed using an *E. coli* system and purified by affinity chromatography using Ni-NTA agarose. Anti-MP1 and anti-HDM extract IgE reactivity was evaluated by Dot-Blot and indirect ELISA from sera of HDM-allergic patients and non-allergic individuals from Barranquilla-Colombia. Allergic individuals had a positive skin test to a standardized battery of inhaled allergens (EUROLINE - Ref: DP 3704-1601-1 E) and mite-specific IgE.

**Results:** Multi-epitope (MP1) protein was expressed and purified with high purity. Dot-Blot result showed that all sera from allergic patients showed lower IgE reactivity to MP1 compared to HDM extract. By ELISA, significantly lower concentrations of anti-MP1 IgE (Median: 270.86 ng/ml; IQR: 90.3) were observed in contrast to anti-HDM IgE levels (Median: 988.5 ng/ml; IQR: 1117.6) in sera of patients allergic to HDM.

**Conclusions:** A protein composed of multiple epitopes of *A. lumbricoides* and HDM allergens was designed, expressed, and purified. Preliminary Dot-Blot results suggest that this molecule shows hypoallergenic properties with very low IgE reactivity compared to mite extract. Further functional studies are needed to understand better the immune response induced by this molecule.

**Keywords:** Allergy; Allergens; House dust mites; *Ascaris lumbricoides*; T-cell epitopes; Multi-epitopes; Immunotherapy.

## Caracterización de poblaciones celulares en sangre periférica, con relación a la infección por *Ascaris lumbricoides* en zonas rurales de Bolívar

Ana Lozano,<sup>1</sup> Victoria Marrugo,<sup>2</sup> Juan Carlos Alvarado,<sup>3</sup> Karen Hernandez,<sup>4</sup> Kevin Llinás Caballero,<sup>4</sup> Nathalie Acevedo,<sup>5</sup> Josefina Zakzuk,<sup>6</sup> Luis Caraballo<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Estudiante, Doctorado en Ciencias Biomédicas, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena

<sup>2</sup>Asistente de investigación, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena

<sup>3</sup>Médico, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena

<sup>4</sup>MSc. Inmunología, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena

<sup>5</sup>Profesor Auxiliar, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena

<sup>6</sup>Docente asistente, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena

<sup>7</sup>Profesor Honorario de Inmunología y Alergología, Director, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

### Correspondencia:

Josegina Zakzuk

jzakzuku@unicartagena.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 69

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1372>

### Resumen

**Objetivo:** Comparar las frecuencias relativas de poblaciones de células inmunes en sangre periférica de acuerdo con el estado de infección por *A. lumbricoides*.

**Métodos:** Se recolectaron muestras de sangre periférica de participantes infectados (n=35) y no infectados con *A. lumbricoides* (n=27), residentes en distintos municipios rurales de Bolívar. La infección se diagnosticó por dos métodos coprológicos y la técnica de Kato-Katz. El inmunofenotipo se determinó con dos baterías de marcadores y tinciones en sangre fresca. La lectura fue realizada en un citómetro espectral (Northern Lights, Cytex, USA). Las poblaciones identificadas en la primera batería (Figura 1) fueron linfocitos T (CD45<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> o CD8<sup>+</sup>, linfocitos B (CD45<sup>+</sup> SSC<sup>low</sup> CD3<sup>-</sup> CD19<sup>+</sup>), neutrófilos (CD45<sup>+</sup> SSC<sup>hi</sup> CD3<sup>-</sup> CD16<sup>+</sup>), y eosinófilos (CD45<sup>+</sup> SSC<sup>hi</sup> CD3<sup>-</sup> CD16<sup>low</sup>). Los monocitos se identificaron en otra batería (Figura 2): clásicos (CD14<sup>++</sup> CD16<sup>-</sup>), intermedios (CD14<sup>++</sup> CD16<sup>+</sup>), y no clásicos (CD14<sup>+</sup> CD16<sup>++</sup>). También se identificaron células dendríticas, tales como: CD123<sup>++</sup> CD303<sup>+</sup> (plasmocitoides), HLA-DR<sup>++</sup> CD1c<sup>+</sup> (mieloides CD1c<sup>+</sup>), y CD14<sup>-</sup> CD141<sup>++</sup> (mieloides CD141<sup>+</sup>). El estudio recibió la aprobación del Comité de Ética de la Universidad de Cartagena, y los participantes otorgaron su consentimiento informado. La financiación fue proporcionada por el Sistema General de Regalías de Colombia, bajo el BPIN2020000100405 - BPIN2020000100364.

**Resultados:** No se observaron diferencias significativas en edad [media = casos: 35,69 (DE: 17,7) vs controles: 37,04 (DE: 15,6 años)] o sexo (casos: 62,9% vs. controles: 74,1%). Todas las infecciones fueron leves con una mediana de huevos de 96 (RIC: 48 - 216). Solo se encontró diferencia significativa marginal en el porcentaje de neutrófilos (45,37% en los casos vs 54,79% en controles, p=0,041). Si bien la frecuencia de eosinófilos fue más alta en los casos (8,1% vs. 6%), esta diferencia no alcanzó la significancia (p=0,138). No se observaron diferencias significativas en las poblaciones de monocitos o células dendríticas entre casos y controles (Figura 4).

**Conclusión:** La infección leve por *A. lumbricoides* parece afectar el número de neutrófilos en sangre periférica. Es posible que por la baja intensidad de la infección en la muestra estudiada, no se detecte un impacto importante de la misma sobre el resto de las poblaciones celulares.

**Palabras claves:** Helmintos; *Ascaris lumbricoides*; Citometría de flujo; Inmunofenotipado; Neutrófilos.

### Abstract

**Objective:** To compare the relative frequencies of immune cell populations in the peripheral blood according to *A. lumbricoides* infection status.

**Methods:** Peripheral blood samples were collected from participants infected (n = 35) and uninfected with *A. lumbricoides* (n=27) residing in different rural municipalities of Bolívar. Infection was diagnosed using two coprological examinations and the Kato-Katz technique. Immunophenotyping was performed using two panels of markers and staining in fresh blood. The flow cytometry reading was performed on a spectral cytometer (Northern Lights, Cytex, USA). The populations identified in the first panel (Figure 1) were T lymphocytes (CD45+ CD3+), CD4+ or CD8+, B lymphocytes (CD45+ SSC<sup>low</sup> CD3<sup>-</sup> CD19+), neutrophils (CD45+ SSC<sup>hi</sup> CD3<sup>-</sup> CD16+), and eosinophils (CD45+ SSC<sup>hi</sup> CD3<sup>-</sup> CD16<sup>low</sup>). Monocytes were identified in another panel (Figure 2): classical (CD14<sup>++</sup> CD16<sup>-</sup>), intermediate (CD14<sup>++</sup> CD16<sup>+</sup>), and non-classical (CD14<sup>+</sup> CD16<sup>++</sup>). Dendritic cells, including CD123<sup>++</sup> CD303<sup>+</sup> (plasmacytoid), HLA-DR<sup>++</sup> CD1c<sup>+</sup> (myeloid CD1c<sup>+</sup>), and CD14<sup>-</sup> CD141<sup>++</sup> (myeloid CD141<sup>+</sup>), were also identified. The study received approval from the Ethics Committee of the University of Cartagena, and participants provided informed consent. Funding was provided by the Colombian Sistema General de Regalías under BPIN2020000100405 - BPIN2020000100364.

**Results:** No significant differences were observed in age [mean cases: 35.69 (SD: 17.7) vs. controls: 37.04 (SD: 15.6) years] or sex (cases: 62.9% vs. controls: 74.1%) (Table 1). All infections were mild, with a median of 96 eggs (IQR, 48–216). A marginally significant difference was observed only in the percentage of neutrophils (45.37% in cases vs. 54.79% in controls, p=0.041) (Figure 3). Although the frequency of eosinophils was higher in the cases (8.1% vs. 6%), this difference was not significant (p=0.138) (Figure 3). No significant differences were observed in the populations of monocytes or dendritic cells between cases and controls (Figure 4).

**Conclusion:** Mild *A. lumbricoides* infection appears to affect the number of neutrophils in peripheral blood. The low infection intensity in the studied samples may explain the lack of a significant impact on other cellular populations.

**Keywords:** Helminths; *Ascaris lumbricoides*; Flow Cytometry; Immunophenotyping; Neutrophils.

## Revisión de registros históricos de los ácaros del polvo doméstico en países del Pacífico y Caribe continental en Latinoamérica

Luis Acuña-Cantillo,<sup>1,2</sup> Humberto Maldonado-Santana,<sup>3</sup> Óscar Calderón-Llosa<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Entomología, Instituto Nacional de Salud de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Maestría en Epidemiología, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>3</sup>Universidad Mayor de San Marcos, Lima, Perú

<sup>4</sup>Clínica SANNA El Golf, Distrito de San Isidro, Lima, Perú

### Correspondencia:

Luis Acuña Cantillo

luis.acunac@udea.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 70

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1307>

### Resumen

**Objetivo:** Revisar los registros históricos de ácaros del polvo doméstico en los países del Pacífico y Caribe continental de Latinoamérica.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática adaptando el método PRISMA, en repositorios digitales empleando una combinación de los términos en español: "ácaros domésticos" "alergia" y en inglés: "dust mites" "allergy" con los nombres de los países "Costa Rica", "Panamá", "Venezuela", "Colombia", "Ecuador" y "Perú", entre 1970 y 2022. Los criterios de inclusión fueron: presencia de la especie de ácaro, ciudad o municipio, país, altura sobre el nivel del mar y año. Se construyó una base de datos en Microsoft Excel Office 365®. Se elaboraron mapas mediante sistemas de información geográfica QGIS 3.30, y se utilizó estadística descriptiva para el análisis de los datos.

**Resultados:** De la búsqueda e identificación se obtuvieron 3.959 referencias, de las cuales 133 fueron consideradas potencialmente elegibles; de estas, 45 cumplieron con criterios de inclusión, y solo 32 presentaron registros de especies de ácaros domésticos. Históricamente se tuvieron 424 registros y 27 especies (18 géneros y 9 familias). Los países con mayores estudios y registros fueron Colombia (14 y 242), Panamá (8 y 64) y Perú (5 y 74). El 66% (281/424) de los registros, fueron de las especies *Dermatophagoides pteronyssinus* (81), seguida de *Blomia tropicalis* (58), *D. farinae* (40), *Chortoglyphus arcuatus* (39), *Cheyletus sp.* (33) y *Euroglyphus maynei* (30). Las especies con mayor rango altitudinal fueron *D. pteronyssinus*, (2-4800 msnm) y *E. maynei* (2- 3399 msnm). El ácaro *D. siboney*, considerado endémico de Cuba, se reportó en Colombia y Panamá.

**Conclusiones:** Se presentó una síntesis sobre la distribución histórica a nivel geográfico y altitudinal de ácaros del polvo doméstico en países del Pacífico y Caribe continental de Latinoamérica, a su vez permitió determinar las especies con mayores registros, destacando aquellas de importancia en alergología. Estos hallazgos son un insumo para la vigilancia acarológica en salud pública.

**Palabras clave:** Alergia a los ácaros del polvo; Caribe; Pacífico; Registros; Revisión.

### Abstract

**Objective:** Review the historical records of house dust mites in the countries of the Pacific and continental Caribbean of Latin America.

**Methods:** A systematic review was carried out, adapting the PRISMA method, in digital repositories using a combination of the terms in Spanish: "ácaros domésticos" "alergia" and in English: "dust mites" "allergy" with the names of the countries "Costa Rica", "Panamá", "Venezuela", "Colombia", "Ecuador" "Peru" between 1970-2022. The inclusion criteria were presence of the mite species, city or municipality, country, height above sea level and year. A database was built in Microsoft Excel Office 365®. Maps were created using QGIS 3.30 geographic information systems and descriptive statistics were used to data analysis.

**Results:** From the search and identification, 3959 references were obtained, of which 133 were considered potentially eligible, of these 45 met inclusion criteria, and only 32 presented records of domestic mite species. Historically there were 424 records and 27 species (18 genera and 9 families). The countries with the most studies and records were Colombia (14 and 242), Panama (8 and 64) and Peru (5 and 74). 66% (281/424) of the records were of the species *Dermatophagoides pteronyssinus* (81), followed by *Blomia tropicalis* (58), *D. farinae* (40), *Chortoglyphus arcuatus* (39), *Cheyletus sp.* (33) and *Euroglyphus maynei* (30). The species with the greatest altitudinal range were *D. pteronyssinus*, (2-4800 m.a.s.l) and *E. maynei* (2- 3399 m.a.s.l).

The specie *D. siboney* endemic from Cuba, was record in Colombia and Panama

**Conclusions:** A synthesis was presented on the historical geographical and altitudinal distribution of house dust mites in countries of the Pacific and continental Caribbean of Latin America, which in turn allowed us to determine the species with the greatest records, highlighting those of importance in allergology. These findings are an input for acarological surveillance in public health.

**Keywords:** Dust mite allergy; Caribbean; Pacific; Records; Review.

## Caso clínico de anafilaxia por gotas oftálmicas

Iván Tinoco-Moran,<sup>1</sup> Oscar Calderón-Llosa,<sup>2</sup> Margarita Olivares-Gómez,<sup>3</sup> Victor Farinango-Salazar,<sup>4</sup> Iván Chérrez-Ojeda<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Sociedad Ecuatoriana de Alergia, Asma e Inmunología Capítulo Centro Sur Occidental

<sup>2</sup>Clínica SANNA el Golf, San Isidro, Lima, Perú

<sup>3</sup>Clínica Medellín Poblado, Medellín, Colombia

<sup>4</sup>Sociedad Ecuatoriana de Alergia, Asma e Inmunología capítulo Centro Sur-Occidental (SEAAISO)

<sup>5</sup>Sociedad Ecuatoriana de Alergia, Asma e Inmunología capítulo Centro Sur-Occidental (SEAAISO)

### Correspondencia:

Iván Tinoco Moran  
ivantinoco11@hotmail.com

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 71

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1324>

### Resumen

**Antecedentes:** La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica severa que puede llegar a comprometer la vida. Se requiere de un diagnóstico y tratamiento oportuno en estos pacientes, uno de los desencadenantes más frecuente es el farmacológico.

**Objetivo:** Reportar el caso de un paciente que presentó anafilaxia a gotas oftálmicas.

**Reporte de caso:** Varón de siete años de edad con antecedentes de rinitis y asma con buen control. Inició con picor ocular, se le administraron gotas oftálmicas, composición: Polietilenglicol 400, 0,4%, Propilenglicol 3 mg, polyquad 0,001%, y a los 15 minutos presentó un episodio de anafilaxia caracterizado, inicialmente, por prurito y eritema conjuntival intenso; posteriormente, presentó náuseas, vómito, sudoración, debilidad, urticaria/angioedema facial y disnea. Este episodio fue controlado en el momento, con tratamiento de Levocetirizina 5 mg s.l. y Betametasona 4 mg i.m., con mejoría progresiva en las siguientes dos horas. El paciente fue evaluado por la especialidad de alergología. A su madre se dieron recomendaciones por escrito, por si se presentaba nuevamente la reacción. Se prohibió la utilización de las gotas, y quedó pendiente la realización de las pruebas cutáneas y una probable provocación conjuntival protocolizada con las gotas oftálmicas. Accidentalmente, dos meses después se reexpuso al paciente con las mismas gotas oftálmicas, y a los 15 minutos de la administración del medicamento, presentó una reacción similar, por lo que acudieron a emergencias donde recibió tratamiento antihistamínico y corticoides vía i.m.; tras esta reexposición, se confirma a las gotas oftálmicas mencionadas anteriormente, como desencadenantes de anafilaxia en el paciente.

**Conclusiones:** Presentamos un caso sobre anafilaxia por vía conjuntival tras aplicación de gotas oftálmicas, confirmado por la reexposición al fármaco. Es esencial dar diagnósticos, recomendaciones con tratamientos y evitar el probable agente desencadenante de la reacción. La administración de medicación inmediata cuando inicia el episodio alérgico en estos pacientes, puede ser vital, más aún cuando viven lejos de un centro de salud, como era el caso referenciado.

**Palabras clave:** Alergia ocular; Anafilaxia.

### Abstract

**Background:** Anaphylaxis is a severe systemic allergic reaction that can be life-threatening, timely diagnosis and treatment is required in these patients, one of the most frequent triggers is pharmacological.

**Objective:** To report the case of a patient who presented anaphylaxis due to eye drops.

**Case report:** A 7-year-old male with a history of rhinitis and asthma with good control. It started with itchy eyes, ophthalmic drops were administered, composition: Polyethylene glycol 400, 0.4%, Propylene glycol 3 mg, polyquad 0.001%, presenting at 15 minutes an episode of anaphylaxis initially characterized by pruritus and intense conjunctival erythema, later nausea, vomiting, sweating, weakness, urticaria/facial angioedema and dyspnea were added, this episode was controlled opportunely with Levocetirizine 5 mg sublingual and Betametasona 4 mg intramuscular, progressively improving over the next 2 hours. The patient was evaluated by the Allergist, written recommendations were given to the mother in case this reaction occurred again, the use of the drops was prohibited, and the performance of skin test and a probable conjunctival provocation protocolized with the ophthalmic drops were pending. Accidentally 2 months later the patient was re-exposed with the same eye drops, presenting a similar reaction 15 minutes after the administration of the medication, they went to the emergency room where he received antihistamine and corticosteroid intravenous treatment, after this re-exposure is confirmed to the ophthalmic drops mentioned above as a trigger of anaphylaxis in this patient.

**Conclusions:** We present a case of conjunctival anaphylaxis after application of eye drops, confirmed by re-exposure to the drug. It is essential to give diagnoses, recommendations with treatments and avoidance of the probable triggering agent of the reaction. The administration of immediate medication when the allergic episode begins in these patients can be vital, even more so when they live far from a health center, as was the case in this patient.

**Keywords:** Ocular allergy; Anaphylaxis.



## Inflammaging en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

Ivon Rodríguez-Rodríguez,<sup>1</sup> Brayan Leonardo Mesa-Gallo,<sup>2</sup> Yubely Rico-Puentes,<sup>2</sup> Mauricio González,<sup>3</sup> Carlos Alberto Parra-López<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Profesora auxiliar, Departamento de Movimiento Corporal Humano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

<sup>2</sup>Estudiante de Fisioterapia, Semillero de Inmunología y Fisiología en Fisioterapia, Universidad Nacional de Colombia

<sup>3</sup>Neumólogo, Fundación Neumológica Colombiana

<sup>4</sup>Profesor Titular, Departamento de Microbiología, Grupo de Inmunología y Medicina Traslacional, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

### Correspondencia:

Ivon Rodríguez Rodríguez

ijrodriguez@unal.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 72

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1350>

### Resumen

**Objetivo:** Identificar citoquinas proinflamatorias en el plasma de pacientes con FPI residentes en la altura de Bogotá.

**Métodos:** Se tomaron muestras de sangre periférica de pacientes adultos mayores de 60 años, con diagnóstico de FPI confirmado por biopsia o por criterios clínicos. Se realizó la separación de plasma y se midieron citoquinas proinflamatorias por CBA. Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigaciones de la Fundación Neumológica Colombiana.

**Resultados:** Los pacientes con FPI mostraron un aumento de citoquinas como la IL-4, INF $\gamma$  e IL-6, en comparación con adultos mayores sanos.

**Conclusión:** El *inflammaging* ha sido asociado con el desarrollo y coexistencia de múltiples enfermedades crónicas no transmisibles que tienen mayor incidencia después de los 65 años. Se ha descrito la participación de la inmunidad adaptativa con la patogénesis de la FPI, como un desbalance en la respuesta de linfocitos Th1/Th2. Es necesario realizar más estudios que permitan identificar otros marcadores de inmunosenescencia que se correlacionen con la FPI.

**Palabras clave:** Fibrosis pulmonar idiopática; Citoquinas inflamatorias; Envejecimiento; *Inflammaging*.

### Abstract

**Methods:** We took Peripheral blood samples from adult patients over 60 years of age with a confirmed diagnosis of IPF through biopsy or clinical criteria. Plasma separation was performed, and proinflammatory cytokines were measured using CBA. This study received approval from the ethics and research committee of the Colombian Pulmonological Foundation.

**Results:** Patients with IPF exhibited an increase in cytokines such as IL-4, INF $\gamma$ , and IL-6 compared to healthy older adults.

**Conclusion:** Inflammatory disease has been associated with the development and coexistence of multiple chronic non-communicable diseases that have a higher incidence after 65 years of age. The involvement of adaptive immunity in the pathogenesis of IPF has been described as an imbalance in the Th1/Th2 lymphocyte response. Further studies are required to identify additional markers of immunosenescence that correlate with IPF.

**Keywords:** Idiopathic pulmonary fibrosis; Inflammatory cytokines; Aging; *Inflammaging*.



## Determinación de poblaciones circulantes en sangre periférica de linfocitos T, reguladores CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>-</sup>, en niños asmáticos alérgicos

Carlos E. Barrios-Angulo, María Mónica de Vivero, Randy Reina-Rivero, María Camila Guzmán, Miguel Ángel Caballero, Nathalie Acevedo

Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

### Correspondencia:

Randy Reina Rivera  
rreinar@unicartagena.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 73

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1363>

### Resumen

**Objetivo:** Realizar un análisis preliminar sobre los conteos de linfocitos Tregs presentes en sangre periférica de niños asmáticos alérgicos de la ciudad de Cartagena, comparado con controles sanos.

**Métodos:** Se compararon los conteos de citometría de diez pacientes asmáticos (entre 7 y 16 años) y siete controles sanos (entre 6 y 12 años), reclutados en la ciudad de Cartagena. La muestra de sangre periférica fue teñida empleando el kit de inmunofenotipo multiplexado de 14 colores de Cytek (Cytek® cFluor® Immunoprofiling Kit 14 Color), y analizada en un citómetro espectral Northern Lights™ (Cytek® Biosciences, Fremont, CA, USA), a lectura de 50.000 eventos por muestra. Los datos obtenidos fueron analizados en SpectroFlo® y FlowJo. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Cartagena.

**Resultados:** El panel de tinción funcionó apropiadamente y dentro de los parámetros apropiados. Se obtuvo un promedio de células Tregs CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> y CD127<sup>-</sup> del 11% de todos los CD4<sup>+</sup> en las muestras estudiadas, con un rango de mínimo de 8,1% y un máximo de 17,7%. No hubo diferencias significativas en la proporción de linfocitos Tregs entre los pacientes asmáticos alérgicos y los controles sanos ( $P = 0.2$ ).

**Conclusiones:** Con este tamaño de muestra preliminar, no se encontraron diferencias significativas en la población de linfocitos Tregs entre los pacientes asmáticos alérgicos y los controles sanos. El panel multiplexado de 14 colores es una herramienta útil no solo para derivar las poblaciones CD3<sup>+</sup> y CD4<sup>+</sup>, sino también para obtener el porcentaje de células T reguladoras empleando marcadores de superficie celular.

**Palabras clave:** Células T reguladoras; Panel de inmunofenotipo; Marcadores de superficie celular.

### Abstract

**Objective:** To carry out a preliminary analysis on the Treg lymphocyte counts present in the peripheral blood of allergic asthmatic children from the city of Cartagena, Colombia, compared to healthy controls.

**Methods:** We compared cytometry counts of ten asthmatic patients (age 7-16 years) and seven healthy controls (6-12 years), recruited in the city of Cartagena. Peripheral blood samples were stained using Cytek's 14-color cFluor Immunoprofiling kit (Cytek® cFluor® Immunoprofiling Kit 14 Color RUO kit), and analyzed on a Northern Lights™ spectral cytometer (Cytek® Biosciences, Fremont, CA, USA), to read 50.000 events per sample. The data obtained were analyzed in SpectroFlo® and FlowJo. The study was approved by the ethics committee of the University of Cartagena (SGR, Grant BPIN2020000100405).

**Results:** The frequency of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD127<sup>-</sup> Tregs was 11% of all CD4<sup>+</sup> T cells, with a range of minimum 8,1% and maximum 17,7%. There was no significant difference in the proportion of Tregs between allergic asthmatic patients and healthy controls ( $P = 0,2$ ).

**Conclusions:** With this preliminary sample size, no significant differences were found in the Treg lymphocyte population between allergic asthmatic patients and healthy controls. The 14-color multiplexed panel is a useful tool not only to count CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> populations, but also to obtain the percentage of regulatory T cells using cell surface markers.

**Keywords:** Regulatory T cells; Immunophenotyping panel; Cell surface markers.

## Caracterización de fenotipos de asma en niños del trópico

María Camila Guzmán,<sup>1</sup> María de Vivero,<sup>1</sup> Isabel Gil,<sup>2</sup> Victoria Marrugo,<sup>1</sup> Dilia Mercado,<sup>1</sup> Josefina Zakzuk,<sup>1</sup> Leonardo Puerta,<sup>1</sup> Nathalie Acevedo,<sup>1,2</sup> Luis Caraballo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

<sup>2</sup>Clínica Respiratoria y de Alergias, Cartagena, Colombia

### Correspondencia:

Randy Reina Rivero  
rreinar@unicartagena.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 74

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1362>

### Resumen

**Objetivo:** Determinar los fenotipos principales de asma en una población de niños asmáticos en Cartagena, Colombia.

**Métodos:** Se reclutaron 107 niños (entre 7 y 17 años), con diagnóstico previo de asma. Se evaluaron biomarcadores de inflamación T2 mediante la medición de FeNO, conteo de eosinófilos en sangre periférica mediante hemocitometría, y la determinación de IgE específica a alérgenos de ácaros mediante ELISA. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Cartagena (SGR, Grant BPIN2020000100405).

**Resultados:** La edad media de los pacientes fue de 10,9 años. El 19,6% de los niños no mostró elevación de ninguno de los biomarcadores de inflamación T2 evaluados (FeNO<20 ppb, eos<300/ul, IgE específica negativa), por lo que se consideraron como pacientes con asma no alérgica (no-T2). El 71,9% de todos los pacientes estaban sensibilizados al menos a un alérgeno considerándose este fenotipo como asma alérgica. El 30,8% de los pacientes presentaron los tres biomarcadores elevados (FeNO>20 ppb + eos >300/ul + IgE específica positiva), clasificando este fenotipo como asma alérgica T2 alta. Se encontró una correlación moderada (Spearman rho=0,44, p<0,0001) entre los valores de FeNO y los conteos de eosinófilos.

**Conclusión:** En este estudio se encontraron los siguientes fenotipos de asma alérgica: asma T2 alta y asma no alérgica. La mayoría de los pacientes presentó un fenotipo inflamatorio tipo 2 con sensibilización alérgica. Además de la medición de la IgE específica, el uso del FeNO y los conteos de eosinófilos en sangre periférica ayudan a determinar con mayor exactitud a aquellos pacientes con fenotipos de asma T2 alto.

**Palabras clave:** Asma alérgica; Asma no alérgica; FeNO; Eosinofilia; IgE específica.

### Abstract

**Objective:** Determine the main asthma phenotypes in a population of asthmatic children in Cartagena, Colombia.

**Methods:** 107 children (7 to 17 years old) with a previous diagnosis of asthma were recruited. Biomarkers of T2 inflammation were evaluated by measuring FeNO, eosinophil count in peripheral blood by hemocytometry, and determination of specific IgE to mite allergens by ELISA. The study was approved by the ethics committee of the University of Cartagena (SGR, Grant BPIN2020000100405).

**Results:** The average age of patients was 10,9 years. 19,6% of the children did not show elevation of any of the T2 inflammation biomarkers evaluated (FeNO<20ppb, eos<300/ul, negative specific IgE), so they were considered patients with non-allergic asthma (non-T2). 71,9% of all patients were sensitized to at least one allergen, this phenotype was considered allergic asthma. 30,8% of the patients presented the three elevated biomarkers (FeNO>20ppb + eos >300/ul + positive specific IgE), this phenotype was classified as high T2 allergic asthma. A moderate correlation (Spearman rho=0,44, p<0,0001) was found between FeNO values and eosinophil counts.

**Conclusion:** In this study, the following phenotypes were found: allergic asthma, high T2 asthma, and non-allergic asthma. Most patients presented a type 2 inflammatory phenotype with allergic sensitization. In addition to the measurement of specific IgE, the use of FeNO and eosinophil count in peripheral blood help to accurately determine those patients with high T2 asthma phenotypes.

**Keywords:** Allergic asthma; Non-allergic asthma; FeNO; Eosinophilia; Specific IgE.

## Frecuencia de sensibilización a camarón con inmunoterapia a ácaros con extractos polimerizados

Paola Giraldo, Susana Díez, María Lopera, Leidy Alzate, Gilma Villarreal, Ana Caraballo, Sandra Carmona, Laura Osorio, María Yepes, Jorge Sánchez

Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Clínica IPS Universitaria, Universidad de Antioquia

### Correspondencia:

Ana Caraballo  
analorenacaraballo@gmail.com

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 75

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1356>

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar el riesgo de sensibilización IgE y síntomas a camarón en una población que ha recibido AIT con extracto polimerizado para ácaros.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con rinitis alérgica sensibilizados a ácaros del polvo (*Dermatophogides spp*) con indicación de AIT para ácaros. Aquellos pacientes que no habían aún recibido AIT o llevaban menos de seis dosis, fueron incluidos como controles, y aquellos que llevaban más de 24 dosis de AIT, fueron incluidos como casos. Se evaluó la sensibilización a camarón mediante prueba cutánea con extracto completo de camarón y/o IgE específica a camarón.

**Resultados:** En total, 68 pacientes fueron incluidos; 47 casos y 21 controles. Al calcular el odds ratio de la sensibilización de acuerdo al tiempo con la inmunoterapia, observamos que no había diferencias entre el grupo de casos y controles (OR 0,76 95% IC 0,26 a 2,22 *p* 0,7 por técnica de MacNemar). Factores como el consumo o no de camarón y la frecuencia de consumo, no parecen estar relacionados con el desenlace.

**Conclusión:** A diferencia de lo reportado con extractos acuosos, observamos de AIT con extractos polimerizados para no es un factor de riesgo para la sensibilización a camarón. Es necesario reproducir estos resultados con un mayor tamaño de muestra que permita explorar otros factores.

**Palabras clave:** Inmunoterapia; Ácaros del polvo doméstico; Camarón; Extracto polimerizado; Inmunoterapia; Reactividad cruzada.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the risk of IgE sensitization and symptoms to shrimp in a population that has received AIT with polymerized mite extract.

**Methods:** Patients with allergic rhinitis sensitized to dust mites (*Dermatophogides spp*) with an indication for mite AIT were included. Those patients who had not yet received AIT or had received less than 6 doses were included as controls and those who had received more than 24 doses of AIT were included as cases. Sensitization to shrimp was assessed by skin prick test with complete shrimp extract and/or shrimp-specific IgE.

**Results:** A total of 68 patients were included; 47 cases and 21 controls. When calculating the odds ratio of sensitization according to time with immunotherapy we observed that there were no differences between the group of cases and controls (OR 0.76 95% CI 0.26 to 2.22 *p* 0.7 by MacNemar technique). Factors such as consumption or not of shrimp and frequency of consumption do not seem to be related to the outcome.

**Conclusion:** In contrast to what was reported with aqueous extracts, we observed that AIT with polymerized extracts is not a risk factor for shrimp sensitization. It is necessary to reproduce these results with a larger sample size to explore other factors.

**Keywords:** Immunotherapy; House dust mites; Shrimp; Polymerized extract immunotherapy; Cross-reactivity.

## Uso tópico de *Cannabis* para enfermedades inflamatorias, en pacientes de la IPS Salud Social de Barranquilla

Juan Calderón,<sup>1</sup> Carlos Parga-Lozano,<sup>1,2</sup> Nohemí Santodomingo,<sup>1</sup> Paola Gutiérrez,<sup>1</sup> Fanny Lambraño<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación e Innovación en Salud, Previsalud, Salud Social IPS, Barranquilla, Colombia

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias de la Salud y el Deporte, Fundación Universitaria del Área Andina

### Correspondencia:

Carlos Parga Lozano  
director.ciis@saludsocialips.co  
cparga2@areandina.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 76

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1351>

### Resumen

**Objetivo:** Relacionar el uso tópico de cannabis como alternativa terapéutica analgésica en pacientes con algunas enfermedades inflamatorias, de la IPS Salud Social, entre mayo y julio de 2023.

**Métodos:** Se realizó un estudio analítico, retrospectivo. La población de donde se obtuvo la muestra, corresponde a pacientes diagnosticados con Artritis no especificada, bocio multinodular no tóxico, Epilepsia tipo no especificado, insuficiencia venosa crónica y periférica, Lumbago no especificado, gonartrosis secundaria, síndrome de manguito rotador, síndrome del túnel carpiano, de la IPS Salud Social de Barranquilla, Atlántico. Se obtuvo una muestra de 23 pacientes diagnosticados con estas patologías mediante muestreo no probabilístico por conveniencia.

**Resultados:** Todos los pacientes mostraron alivio del dolor, después de dos meses de seguimiento; dos experimentaron efectos adversos. Algunos estudios sugieren que los cannabinoides presentes en el cannabis, como el CBD y el THC, podrían tener propiedades analgésicas y antiinflamatorias que podrían aliviar el dolor y la inflamación asociados con estas afecciones, lo que es coherente con el presente estudio.

**Conclusión:** El cannabis tópico se presenta como una alternativa terapéutica para enfermedades inflamatorias, sin embargo, es importante destacar que la investigación sobre el uso del cannabis en estas enfermedades es limitada y se necesitan más estudios para comprender completamente sus efectos y beneficios potenciales.

**Palabras clave:** Analgesia; Antiinflamatorio; *Cannabis*; Dolor; Inflamación.

### Abstract

**Objective:** To relate the topical use of cannabis as an analgesic therapeutic alternative in patients with some inflammatory diseases in Salud Social I.P.S during May to July 2023.

**Methods:** An analytical, retrospective study was carried out. The population from which the sample was obtained corresponds to patients diagnosed with Arthritis, Unspecified, Non-Toxic Multinodular Goiter, Epilepsy, Unspecified Type Venous Insufficiency (Chronic) (Peripheral), Unspecified Lumbago, Secondary Gonarthrosis, Rotator Cuff Syndrome, Carpal Tunnel Syndrome, in Salud Social I.P.S of Barranquilla, Atlántico. A sample of 23 patients diagnosed with these pathologies was obtained by non-probabilistic convenience sampling.

**Results:** All patients showed pain relief after two months of follow-up, two experienced adverse effects. Some studies suggest that cannabinoids present in cannabis, such as CBD and THC, may have analgesic and anti-inflammatory properties that could alleviate pain and inflammation associated with these conditions. This is consistent with the present study.

**Conclusion:** Topical cannabis is presented as a therapeutic alternative in inflammatory diseases, however, it is important to highlight that research on the use of cannabis in these diseases is limited and more studies are needed to fully understand its effects and potential benefits.

**Keywords:** Analgesia; Anti-inflammatory; *Cannabis*; Pain; Inflammation.

## Caracterización clínica y demográfica de pacientes colombianos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Sergio Londoño, Juan Carlos Penagos, Diana Díaz, Pedro Cadena, Paula Rodríguez Ordoñez

Sanofi, Bogotá, Colombia

### Correspondencia:

Sergio Londoño  
sergio.londono@sanofi.com

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 77

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1349>

### Resumen

**Objetivo:** Presentar las características clínicas y demográficas iniciales de los pacientes con RSCcPN, mayores de 18 años, inscritos en un Programa de Soporte al Paciente (PSP), antes del inicio de tratamiento biológico.

**Métodos:** Estudio descriptivo y transversal realizado en un PSP para RSCcPN en Colombia, entre agosto de 2021 y julio de 2022, patrocinado por Sanofi. Los datos se recopilaron de pacientes con RSCcPN, antes de comenzar el tratamiento con *Dupilumab*, quienes dieron su consentimiento para el uso de sus datos. Se reportó la siguiente información: edad, ciudad de origen, especialidad médica tratante, comorbilidades y persistencia del tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron 339 pacientes, 171 mujeres (50,4%), y 168 hombres (49,6%). La edad promedio al inicio del tratamiento con *Dupilumab*, fue de 52,4 años. El 62,8% inició tratamiento durante la edad adulta (entre 26 y 59 años), mientras que el 34,1% comenzó en la vejez (+60 años), y el 3,1% entre los 18 y 25 años. La mayoría de los casos (29,7%) se incluyeron en Bogotá, seguidos por Antioquia (19%), Valle del Cauca (7,3%) y el 44% restante en todo el país. Las comorbilidades estuvieron presentes en el 67,1% de los pacientes, con diagnóstico de rinitis alérgica, dermatitis atópica, asma y otras enfermedades no inflamatorias tipo 2. El 89,6% de los pacientes tenía antecedentes de cirugía nasal, la mayoría de ellos con entre una y tres cirugías previas. Se observó tratamiento continuo en el 70,3% de los pacientes durante 6 y 12 meses, en el 21,3%, durante más de 12 meses, y en el 8,4% durante menos de 6 meses. La especialidad médica que trató a los pacientes con más frecuencia fue la otorrinolaringología (79,6%), seguida por la alergología (16%) y otros profesionales médicos (4,4%).

**Conclusiones:** Existe concordancia con la literatura con una mayor presentación de la enfermedad en mujeres que en hombres. Hay una gran proporción de pacientes con antecedentes de cirugía nasal y comorbilidades inflamatorias tipo 2, al inicio del tratamiento biológico. La atención e identificación de los pacientes colombianos con RSCcPN es proporcionada principalmente por otorrinolaringólogos, seguidos por alergólogos.

**Palabras clave:** Pólipos nasales; Rinosinusitis; Tratamiento biológico; Características de la población.

### Abstract

**Objective:** To present the baseline clinical and demographic characteristics of CRSwNP patients over the age of 18 enrolled in a Patient Support Program (PSP) prior to biologic treatment.

**Methods:** Descriptive, cross-sectional study performed in a Colombian CRSwNP asthma PSP sponsored by Sanofi from Aug-2021 to Jul-2022. Data was collected from CRSwNP patients, prior to the start of Dupilumab treatment, who consented to the use of their data. The following information was reported: Age, reporting city, treating medical specialty, comorbidities, and persistence of treatment.

**Results:** 339 patients were included, 171 (50,4%) were women and 168 (49,6%) were men. The mean age at Dupilumab treatment initiation was 52,4 years. 62,8% began treatment during adulthood (26-59y), while 34,1% started at elderly (+60y) and 3,1% were young adults (18-25y). Most cases (29,7%) were included in Bogotá, followed by Antioquia (19%), Valle del Cauca (7,3%) and the remaining 44% nationwide. Comorbidities were present in 67,1% of the patients, with diagnosis of allergic rhinitis, atopic dermatitis, asthma, and other non-type 2 inflammatory diseases. Nasal surgical history was present in 89,6% of the patients, most of them with one to three previous surgeries. Continuous treatment was observed in 70,3% of patients for 6 to 12 months, in 21,3% for more than 12 months and in 8,4% for less than six months. The most frequently treating medical specialty was otorhinolaryngology (79,6%), followed by allergology (16%) and other medical professionals (4,4%).

**Conclusions:** There is concordance with the literature on a higher presentation of the disease in women than in men. There is a large proportion of patients with nasal surgical history and type 2 inflammatory comorbidities by the moment of biologic treatment initiation. The care and identification of CRSwNP colombian patients is mainly provided by otorhinolaryngologists, followed by allergologists.

**Keywords:** Nasal polyposis; Rhinosinusitis; Biological products; Population characteristics.

## Análisis in silico de Cit s 2: una profilina altamente conservada

Velky Ahumada,<sup>1,2</sup> Nayelys Peña,<sup>2</sup> Nestor Herrera,<sup>2</sup> Juan Urrego<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación Tecnosalud. Escuela de Ciencias de la Salud, ECISA, Universidad Nacional Abierta y a Distancia (UNAD), Cartagena, Colombia

<sup>2</sup>Grupo de Investigación de Tecnología Farmacéutica, Cosmética y de Alimentos. Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia

### Correspondencia:

Juan Urrego  
jurregoa1@unicartagena.edu.co  
Velky Ahumada  
vahumadac@unicartagena.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 78

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1359>

### Resumen

**Objetivo:** Analizar las relaciones filogenéticas y el mimetismo molecular de Cit s 2 y otras profilinas vegetales.

**Métodos:** Se utilizaron herramientas bioinformáticas en línea, incluida la de búsqueda de alineación local básica (BLASTP), PRALINE y MEGA, para alineamientos múltiples y análisis filogenético. Se predijo un modelo de homología 3D de Cit s 2. Los modelos se calcularon con MODELLER. El mejor modelo fue seleccionado con la opción de puntuación de modelo de Maestro. Las regiones conservadas entre Cit s 2 y otras profilinas se ubicaron en el modelo 3D y las regiones antigénicas fueron predichas por el servidor ElliPro (3-5).

**Resultados:** La secuencia de aminoácidos de Cit s 2 (código Uniprot: P84177), se comparó con otras 30 profilinas de diferentes fuentes alergénicas. La mayor identidad se observó con *Cucumis melo* (99%) seguida de *Prunus persica* (98%) y *Malus domestica* (92%). Se observaron regiones antigénicas altamente conservadas en el modelo predicho en 3D. Se encontraron siete epítopes lineales, y seis epítopes discontinuos en Cit s 2.

**Conclusión:** Se observaron regiones antigénicas altamente conservadas en el modelo 3D predicho de Cit s 2, lo que podría implicar una posible reactividad cruzada entre Cit s 2 y otras profilinas. Se necesitan estudios futuros para analizar más a fondo estos resultados.

**Palabras clave:** Alérgenos; Naranja; Alineamiento; Profilinas; Bioinformática.

### Abstract

**Objective:** Analyze phylogenetic relationships and molecular mimicry of Cit s 2 and other plant profilins.

**Methods:** Online bioinformatics tools including Basic Local Alignment Search Tool (BLASTP), PRALINE and MEGA were used for multiple alignments and phylogenetic analysis. A 3D-homology model of Cit s 2 was predicted. Models were calculated with MODELLER. The best model was selected with the model scoring option of MAESTRO. Conserved regions between Cit s 2 and other profilins were located on the 3D model and antigenic regions were predicted by ElliPro server (3-5).

**Results:** Cit s 2 amino acid sequence (Uniprot code:P84177) was compared with other 30 profilins from different allergenic sources. The identity between Cit s 2 and other profilins ranged between 82 and 99%. The highest identity was observed with *Cucumis melo* (99%) followed by *Prunus persica* (98%) and *Malus domestica* (92%). High conserved antigenic regions were observed on the 3D predicted model. Seven lineal and six discontinuous epitopes were found in Cit s 2.

**Conclusion:** High conserved antigenic regions were observed on the 3D predicted model of Cit s 2, which might involve potential cross-reactivity between Cit s 2 and other profilins. Future studies are needed to further analyze these results.

**Keywords:** Allergen; Orange; Alignment; Profilins; Bioinformatic.



## Análisis de los perfiles electroforéticos de los extractos proteicos de las especies *Manihot esculenta* (Crantz,1975), *Persea americana* (Mill.,1768) y *Actinidia deliciosa* (A. Chevalier., 1984), y su asociación con el síndrome látex-fruta para la búsqueda de alérgenos potenciales

Alfredo Lagares,<sup>1</sup> Juliana Jaspe,<sup>1</sup> Daibeth Domínguez,<sup>1</sup> Angela Muñoz,<sup>1</sup> Eduardo Egea<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Inmunología y Biología Molecular, Universidad del Atlántico

<sup>2</sup>Grupo de Inmunología y Biología Molecular, Universidad del Norte

### Correspondencia:

Alfredo Lagares  
alfredolagares@mail.uniatlantico.edu.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 79

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1343>

### Resumen

**Objetivo:** Determinar los perfiles electroforéticos de los extractos de *Manihot esculenta*, *Actinidia deliciosa* y *Persea americana* y su posible relación con el Síndrome de Látex – Fruta.

**Métodos:** Se prepararon extractos proteicos de *M. esculenta*, *P. Americana* y *A. Deliciosa*, a través de los procesos de macerado y extracción con solventes a partir muestras vegetales. En el caso del aguacate, se realizó una extracción previa por soxhlet, para eliminar la grasa. Los extractos se filtraron al vacío, se sometieron a diálisis y por último se liofilizaron. La separación de las proteínas en función del peso molecular se realizó mediante electroforesis SDS PAGE. Se compararon los perfiles electroforéticos obtenidos con las proteínas alergénicas previamente identificadas en el extracto de látex, con el fin de determinar una posible relación con el Síndrome de Látex-Fruta, en función del peso molecular.

**Resultados:** Los extractos de *M. esculenta* y *P. americana* mostraron una amplia gama de fracciones proteicas con pesos moleculares que varían desde 10 a 250 KD, encontrando que la región con mayor concentración de bandas se situó entre 20 y 89 KD, (60 y 65 %), respectivamente. Se obtuvo un perfil de 20 bandas para el extracto de *M. esculenta* (figura 1), con siete bandas que comparten pesos similares con los alérgenos del látex (Hev b 1, Hev b 2, Hev b3, Hev b 4, Hev b 5, Hev b 6.03, Hev b 8 y Hev b 10) (3-5). Para el extracto de *P. americana*, también se observaron 20 bandas (figura 2), siete de las cuales presentaron pesos aproximados a los alérgenos de Látex (Hev b 1, Hev b 2 Hev b 4 Hev b 6.01 Hev b 6.03 Hev b 8, Hev b 10 Hev b 11 Hev b 14). El extracto de Kiwi mostró dos bandas de 19,1 y 22,9 KD, con pesos cercanos a proteínas de látex (figura 3), (Hev b 3 y Hev b 6.01), y los alérgenos (Act d 2 y Act d 6), reportados en la literatura para esta fruta.

**Conclusiones:** Al analizar la relación existente entre las fracciones proteicas separadas y los alérgenos de los látex descritos en la literatura, se encontró una posible asociación del 35% para los extractos de *M. esculenta* y *P. Americana*, y del 10% para *A. Deliciosa*, siendo de gran relevancia la asociación encontrada con los alérgenos Hev b 4, Hev b 2, Hev 8 y Hev b 11, los cuales se encuentran implicados en el Síndrome de Látex-Fruta. Se lograron determinar los perfiles electroforéticos de los extractos elaborados y se compararon con los alérgenos del Látex. Esta información genera un aporte para el desarrollo de nuevas investigaciones y avances en la estandarización de estos extractos a gran escala y para su uso futuro en pruebas diagnósticas.

**Palabras clave:** *Manihot esculenta*; *Persea americana*; *Actinidia deliciosa*; Síndrome látex-fruta; Alérgeno; Extractos proteicos.

### Abstract

**Objective:** Determine the electrophoretic profiles of the extracts of *Manihot esculenta*, *Actinidia Deliciosa* and *Persea Americana* and their possible relationship with Latex-Fruit Syndrome.

**Methods:** Protein extracts of *M. esculenta*, *P. Americana* and *A. Deliciosa* were prepared through the processes of maceration and solvent extraction from plant samples. In the case of the avocado, a prior extraction by soxhlet was carried out to eliminate the fat. The extracts were vacuum filtered, dialyzed and finally lyophilized. Separation of proteins based on molecular weight was performed by SDS PAGE electrophoresis. The electrophoretic profiles obtained were compared with the allergenic proteins previously identified in the latex extract, in order to determine a possible relationship with Latex-Fruit Syndrome, depending on the molecular weight.

**Results:** The extracts of *M. esculenta* and *P. Americana* showed a wide range of protein fractions with molecular weights varying from 10 to 250 KD, finding that the region with the highest concentration of bands was between 20 and 89 KD, (60 and 65%), respectively. A 20-band profile was obtained for the *M. esculenta* extract (Figure 1), with seven bands sharing similar weights with the latex allergens (Hev b 1, Hev b 2, Hev b3, Hev b 4, Hev b 5, Hev b 6.03, Hev b 8 and Hev b 10) (3-5). For the *P. Americana* extract, 20 bands were also observed (Figure 2), seven of which presented approximate weights to the Latex allergens (Hev b 1, Hev b 2 Hev b 4 Hev b 6.01 Hev b 6.03 Hev b 8, Hev b 10 Hev b 11 Hev b 14). The Kiwi extract showed two bands of 19.1 and 22.9 KD, with weights close to latex proteins (figure 3), (Hev b 3 and Hev b 6.01), and allergens (Act d 2 and Act d 6), reported in the literature for this fruit.

**Conclusions:** When analyzing the relationship between the separated protein fractions and the latex allergens described in the literature, a possible association of 35% was found for the extracts of *M. esculenta* and *P. Americana*, and 10% for *A. Delicious*, with great relevance being the association found with the allergens Hev b 4, Hev b 2, Hev 8 and Hev b 11, which are involved in Latex-Fruit Syndrome. The electrophoretic profiles of the prepared extracts were determined and compared with the Latex allergens. This information generates a contribution for the development of new research and advances in the standardization of these extracts on a large scale and for their future use in diagnostic tests.

**Keywords:** *Manihot esculenta*; *Persea Americana*; *Actinidia Deliciosa*; Latex-fruit syndrome; Allergens; Protein extracts.

## Diseño e implementación de un modelo de atención transdisciplinaria para pacientes con angioedema hereditario, en una institución de salud colombiana

Valentina Prada-Moreno,<sup>1</sup> Juan David Wilches-Gutiérrez,<sup>2</sup> Diana Roció Arias-Osorio<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Coordinador Médico, Cohorte Angioedema Hereditario, IPS Especializada. Bogotá D.C., Colombia

<sup>2</sup>Jefe médico, Desarrollo Estratégico, IPS Especializada, Bogotá D.C., Colombia

<sup>3</sup>Gerente general, IPS Especializada, Bogotá D.C., Colombia

### Correspondencia:

Valentina Prada Moreno

valentina.prada@ipsespecializada.com.co

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 80

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1378>

### Resumen

**Objetivo:** Describir el diseño e implementación de un modelo transdisciplinario de atención para pacientes con angioedema hereditario en Colombia.

**Métodos:** Estudio observacional longitudinal descriptivo. 140 pacientes con angioedema hereditario fueron incluidos en un modelo de atención transdisciplinario por un año. Se midieron tasas de crisis, hospitalizaciones, visitas a urgencias, calidad de vida y adherencia farmacológica.

**Resultados:** El modelo se asoció con reducciones del 76% en crisis, 66% en hospitalizaciones y 87% en visitas a urgencias. La adherencia farmacológica aumentó 19% y fue completa después de cuatro meses. La calidad de vida aumentó significativamente.

**Conclusión:** El angioedema hereditario es una enfermedad solitaria que requiere un abordaje integral para la atención eficaz.

**Palabras clave:** Angioedema hereditario; Enfermedades solitarias; Modelo de atención; Transdisciplinario; Calidad de vida.

### Abstract

**Objective:** Describe the design and implementation of a transdisciplinary care model for patients with hereditary angioedema in Colombia.

**Methods:** Descriptive longitudinal observational study. 140 patients with hereditary angioedema were included in a transdisciplinary care model for one year. Seizure rates, hospitalizations, emergency room visits, quality of life, and pharmacological adherence were measured.

**Results:** The model was associated with reductions of 76% in seizures, 66% in hospitalizations, and 87% in emergency room visits. Pharmacological adherence increased 19% and was complete after four months. The quality of life increased significantly.

**Conclusions:** Hereditary angioedema is an orphan disease that requires a comprehensive approach for effective care.

**Keywords:** Hereditary angioedema; Orphan diseases; Care model; Transdisciplinary; Quality of life.

## Estudio de microbiota fecal revela disbiosis específica en espondiloartritis, según subtipo, actividad de la enfermedad y tratamiento

Consuelo Romero-Sánchez,<sup>1,2</sup> Carlos Ferrer-Santos,<sup>3</sup> Deisy Abril,<sup>4</sup> Eduino Acosta-Hernández,<sup>1,5</sup> Juliette De Ávila,<sup>2</sup> Alejandro Ramos-Casallas,<sup>2</sup> Javier Escobar,<sup>4</sup> Wilson Bautista-Molano,<sup>1,2</sup> Diego Jaimés,<sup>6</sup> Adriana Beltrán-Ostos,<sup>2</sup> Juan Manuel Bello-Gualtero,<sup>1,5</sup> Cristian Flórez-Sarmiento,<sup>2,7</sup> Viviana Parra-Izquierdo,<sup>2,7</sup> Omar Javier Calixto<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Universidad Militar Nueva Granada, Facultad de Medicina, Programa de Reumatología, Grupo de Inmunología Clínica Aplicada, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Universidad El Bosque, Grupo de Inmunología Celular y Molecular / INMUBO, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Universidad Militar Nueva Granada, Programa de Medicina Interna, Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Laboratorio de Genética Molecular Bacteriana, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

<sup>5</sup>Hospital Militar Central, Departamento de Reumatología e Inmunología, Grupo de Inmunología Clínica Aplicada, Bogotá, Colombia

<sup>6</sup>Clinicos IPS, Bogotá, Colombia

<sup>7</sup>Gastroadvanced, IPS, Bogotá, Colombia

### Correspondencia:

Omar Javier Calixto  
calixto.oj@gmail.com

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 81

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1305>

### Resumen

**Objetivo:** Comparar la diversidad y composición del microbioma gastrointestinal de pacientes con EspA.

**Métodos:** La secuenciación MiSeq de la región V3-V4 del gen ARN ribosomal 16, se realizó en ADN aislado de heces. Se excluyeron pacientes con EspA y EII simultánea. Se evaluaron diferencias para los índices de riqueza y diversidad por medio de QIIME 2™. Las diferencias entre medias > 0,2%, con un valor de p < 0,05, se asumieron significativas. Aval del Comité de Ética Institucional.

**Resultados:** 69 individuos incluidos, 49 con EspA (espondilitis anquilosante-EA 72,9%, artritis psoriásica-APs 18,8%, artritis reactiva-ARE 8,3%), cinco controles positivos-disbiosis y 15 controles-eubiosis. El tratamiento convencional en 42,9%, anti-IL-17 16,3%, y anti-TNF 40,8%. Por subtipo-EasP, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de EA para los índices de diversidad. Entre EA vs APs, hubo diferencia a favor de EA para *Clostridium clostridioforme* (p=0,002), *Gemmiger formicilis* (p=0,009), *Roseburia inulivorans* (p=0,008) y *Lachnospira pectinoschiza*. Entre EA vs ARE hubo diferencia a favor de EA para *L. pectinoschiza* (p=0,009), *Ruminococcus callidus* (p = 0,006), *Clostridium ruminantium* (p=0,031); *G. formicilis* (p=0,034). La diversidad y riqueza mostraron diferencias en pacientes con alta actividad para los índices de Simpson y Pielou. En alta actividad, se encontró menor enriquecimiento de *Bacteroides eggerthii* (p=0,0003), *C. ruminantium* (p = 0,026) y *Alistipes putredinis* (p = 0,035). El número de ASV fue superior en el grupo de anti IL-17 vs convencional (p=0,025), y una tendencia entre anti IL-17 vs anti-TNF (p=0,09). En anti TNF hubo menor proporción para *C. clostridioforme* (p=0,023), *G. formicilis* (p=0,030) y *R. callidus* (p = 0,003). Y en anti IL-17, *Alistipes indistinctus* (p = 0,012), estuvo disminuida.

**Conclusiones:** Existen diferencias en la diversidad microbiana para los subtipos de EspA. El nivel de actividad de la enfermedad es plausible para influir en la composición de microbiota fecal. El tratamiento con anti-TNFα, puede influenciar el ambiente del microbioma favoreciendo la restauración de la microbiota intestinal, mientras los anti IL-17 podrían mantener un ambiente inflamatorio.

**Palabras clave:** Espondiloartritis; Microbioma; Actividad de la enfermedad; Terapia biológica.

### Abstract

**Objective:** To compare the diversity and composition of the gastrointestinal microbiome of patients with SpA.

**Methods:** MiSeq sequencing of the V3-V4 region of the 16S ribosomal RNA gene was performed on DNA isolated from stool. Patients with concurrent SpA and IBD were excluded. Differences were assessed for richness and diversity indices by QIIME 2™. Differences between means >0,2% with a p-value < 0,05 were assumed significant. Institutional Ethics Committee endorsement.

**Results:** 69 individuals included, 49 with SpA (ankylosing spondylitis-AS 72,9%, psoriatic arthritis-PsA 18,8%, reactive arthritis-ReA 8,3%) 5 positive controls-dysbiosis and 15 controls-eubiosis. Conventional treatment in 42,9%, anti-IL-17 16,3% and anti-TNF 40,8%. By subtype, statistically significant differences in favour of AS were found for the diversity indices. AS vs PsA there was a difference in favour of AS for *Clostridium clostridioforme* (p=0,002), *Gemmiger formicilis* (p=0,009), *Roseburia inulivorans* (p=0,008) and *Lachnospira pectinoschiza*. AS vs ReA there was a difference in favour of AS for *L. pectinoschiza* (p=0,009), *Ruminococcus callidus* (p=0,006), *Clostridium ruminantium* (p=0,031); *G. formicilis* (p=0,034). Diversity and richness showed differences in patients with high activity for Simpson's and Pielou's indices. In high activity, lower enrichment of *Bacteroides eggerthii* (p = 0,0003), *C. ruminantium* (p = 0,026) and *Alistipes putredinis* (p=0,035) was found. The number of ASV was higher in the anti-IL-17 vs conventional group (p=0,025) and a trend between anti-IL-17 vs anti-TNF (p=0,09). In anti-TNF there was a lower proportion for *C. clostridioforme* (p=0,023), *G. formicilis* (p=0,030) and *R. callidus* (p = 0,003). In anti IL-17, *Alistipes indistinctus* (p = 0,012) was decreased.

**Conclusions:** There are differences in microbial diversity for SpA subtypes. The level of disease activity is plausible to influence the composition of the faecal microbiota. Anti-TNFα treatment may influence the microbiome environment favouring restoration of the gut microbiota, while anti-IL-17 may maintain an inflammatory environment.

**Keywords:** Spondyloarthritis; Microbiome; Disease activity; Biological therapy.

## Identificación y sensibilización a hongos ambientales en Lima, Perú

Oscar Manuel Calderón-Llosa

Estación de Aerobiología, acreditada por la National Allergy Bureau (NAB) de la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI), en la Clínica SANNA El Golf, San Isidro, Lima, Perú; Sub-Coordinador del Comité de Aerobiología de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI). Miembro del Comité de Aerobiología de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC)

### Correspondencia:

Oscar Calderón  
oscarcalderonll@gmail.com

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 82

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1320>

### Resumen

**Objetivo:** Identificar y registrar las esporas de hongos más importantes captadas en nuestra estación de aerobiología, además reportar la prevalencia de sensibilización cutánea a estos alérgenos.

**Métodos:** La identificación y los conteos de esporas de hongos se realizaron según la técnica estandarizada con un equipo colector Burkard Spore Trap For Seven Days, siguiendo las recomendaciones de la National Allergy Bureau (NAB), de la American Academy Allergy Asthma and Immunology (AAAAI). El equipo se instaló a 20 m de altura desde el nivel del suelo, en la azotea de la Clínica SANNA El Golf, distrito de San Isidro, (12°5'54"S 77°3'6"O), en la zona sur-oeste del área urbana de Lima. El periodo de captación se llevó a cabo entre septiembre de 2020 y octubre de 2021. Se realizaron estudios de pruebas cutáneas (skin prick-test), según recomendaciones de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), en 200 pacientes (entre 18 y 60 años), con sintomatología de rinoconjuntivitis y/o asma. Fueron evaluados en el servicio de Alergología de la Clínica SANNA El Golf. Se aplicaron extractos alérgenos de ácaros del polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*), epitelios de gato y perro, Periplaneta americana, mezclas de seis gramíneas, mezclas de malezas, hongos ambientales (*Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Nigrospora spp.*), extractos del laboratorio INMUNOTEK-España. Además, testeamos otros alérgenos fúngicos de *Fusarium spp.*, *Stemphylium spp.*, *Curvularia spp.*, una mezcla de *Helminthosporium/Dreschlera spp.* del laboratorio DIATER-Argentina.

**Resultados:** Identificamos esporas de *Alternaria alternata*, *Cladosporium spp.*, *Nigrospora spp.*, *Stemphylium spp.*, *Fusarium spp.*, *Curvularia spp.*, *Dreschlera/Helminthosporium spp.* Los pacientes mostraron sensibilización a *Cladosporium herbarum* (14%), *Fusarium spp.* (13,5%), *Nigrospora spp.* (8%), *Alternaria Alternata* (7%), *Stemphylium* (6%), *Dreschlera/Helminthosporium spp.* (5,5%), *Curvularia spp.* (3%) y *Aspergillus fumigatus* (2,5%).

**Conclusiones:** Los habitantes de la zona sur-oeste de la ciudad urbana de Lima están expuestos a distintas esporas de hongos con potencial alérgico, identificándose mayor concentración durante los meses de verano y otoño. Se demuestra sensibilización cutánea en porcentajes variables a las esporas fúngicas identificadas en este muestreo aerobiológico. Los resultados de este estudio deberían ampliarse y ser comparados con data en los años siguientes, identificar fluctuaciones estacionales y anuales y extender los captadores a otras locaciones en Lima.

**Palabras clave:** Aerobiología; Esporas; Rinitis por hongos; Asma por hongos; Prick test a hongos.

### Abstract

**Objective:** To identify and registry the most important fungal spores trapped in our aerobiology station, as well as to report the prevalence of skin sensitization to these allergens.

**Methods:** The pollen counts were made according to standardized technique with a Burkard seven days spore trap, following the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) through National Allergy Bureau (NAB) recommendations. The trap was installed on the roof of Clinica SANNA, El GOLF, San Isidro, which is 20 m high, 12°5'54"S 77°3'6"W in the west-south of the Lima urban area. The sampling period was performed from September 2020 to October 2021. Skin prick tests were carried out according to the recommendations of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC) in 200 patients (18 to 60 years old) with symptoms of rhinoconjunctivitis and/or asthma, who were evaluated in the Allergology Service of Clinica SANNA el Golf. Allergenic extracts were applied, dust mites (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*), cat and dog danders, cockroach (*Periplaneta americana*), grass 6 mix, weed mix, molds (*Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Nigrospora spp.*), INMUNOTEK-Spain provided the extracts. We also tested other fungal allergens such as *Fusarium spp.*, *Stemphylium spp.*, *Curvularia spp.*, a mixture of *Helminthosporium/Dreschlera spp.* from the DIATER-Argentina laboratory.

**Results:** We identified spores of *Alternaria alternata*, *Cladosporium spp.*, *Nigrospora spp.*, *Stemphylium spp.*, *Fusarium spp.*, *Curvularia spp.*, *Dreschlera/Helminthosporium spp.* The patients showed sensitization to *Cladosporium herbarum* (14%), *Fusarium spp.* (13,5%), *Nigrospora spp.* (8%), *Alternaria Alternata* (7%), *Stemphylium* (6%), *Dreschlera/Helminthosporium spp.* (5,5%), *Curvularia spp.* (3%), *Aspergillus fumigatus* (2,5%).

**Conclusions:** The inhabitants of the south-western area of the urban city of Lima are exposed to different fungal spores with allergenic potential, with a higher concentration being identified during the summer/autumn months. Cutaneous sensitization is demonstrated in variable percentages to the fungal spores identified in this aerobiological sampling. The results of this study should be expanded and compared with data in the forthcoming years, identify seasonal and annual fluctuations and extend the traps to other locations in Lima.

**Keywords:** Aerobiology; Spores; Mold rhinitis; Mold asthma; Fungus prick test.

## Heterogeneidad de alelos HLA, en una muestra de pacientes con diagnóstico de artritis psoriásica en Colombia

María Alejandra Meneses-Toro,<sup>1,2</sup> Ómar Javier Calixto,<sup>1,2</sup> Paula Andrea Chacón-Jaramillo,<sup>3</sup> Mónica Acevedo-Godoy,<sup>1</sup> Luisa Constanza Robayo-Beltrán,<sup>1</sup> Camilo Vera-Parra,<sup>1,2</sup> Juan Manuel Bello-Gualtero,<sup>1,2</sup> Wilson Bautista-Molano,<sup>2,4</sup> Verónica Noguera-Castro,<sup>3</sup> Consuelo Romero-Sánchez<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Militar Central, Rheumatology and Immunology Department, Clinical Immunology Group, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Universidad Militar Nueva Granada, School of Medicine, Clinical Immunology Group, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Hospital Militar Central, Departamento de Dermatología, Grupo de Inmunología Clínica, Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Universidad El Bosque, Cellular and Molecular Immunology Group, INMUBO, Bogotá, Colombia

### Correspondencia:

María Alejandra Meneses Toro  
maleja.mt@gmail.com

Rev Alerg Mex 2024; 71 (1): 83

<https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1346>

### Resumen

**Objetivo:** Describir la frecuencia alélica de HLA en APs y asociarlo con variables demográficas y clínicas.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes adultos con diagnóstico de APs (n=23), y controles sanos (n=46), todos con solicitud de HLA-A, B, C y DR. La tipificación se realizó por medio de HLA-PCR/SSO LifeCodes, y se analizó en el sistema LUMINEX IS 100/200 xMAP®. (Ética/Código HMC2022-014).

**Resultados:** Se incluyeron 138 alelos de 69 individuos, 43,5% mujeres, con edad 44,5±16,5 años, en pacientes con APs, con edad media de inicio de la enfermedad de 33,4±14 años. Solo el 9,5% tuvo Índice de Masa Corporal alto y la dislipidemia fue la comorbilidad más frecuente (34,8%), seguida de hipertensión arterial (26,1%). El 82% debutó con manifestación en piel y una vez establecida la enfermedad articular, el predominio fue periférico (74%), por artritis/artralgias en un 74%, entesitis en 30%, y dactilitis 13%. Las frecuencias alélicas fueron para HLA\*A 2402 (13%), 3201 (13%) y 2427 (8,7%), para HLA\*B 1402 (17,4%), 4002 (17,4%), 3801 (13%) y HLA\*DR 0404 (17,4%), 0407 (13%). No se identificó HLA\*B27 y HLA\*C0602 fue solo del 2,2%. HLA A\*0201 y DR\*1301 fueron menos frecuentes en controles versus APs (p=0,024 y 0,029, respectivamente), mientras que HLA\*B1302 frecuente en APs (p=0,035).

**Conclusión:** Curiosamente no hubo resultados positivos para HLAB\*27 y esto puede relacionarse con el mestizaje de la población. HLA Cw6 es tradicionalmente asociado a psoriasis, sin embargo, su ausencia se ha relacionado con mayor reporte de alteraciones ungueales y Aps; como consecuencia, en nuestro estudio tuvo una baja frecuencia (2,2%). Por otro lado, el HLA\*B1302 ha tenido relación con la enfermedad y su inicio temprano, en población sana colombiana se ha descrito en 0,92%, en nuestro grupo se encuentra de manera significativa en los pacientes sin establecerse asociación clínica. Pocos estudios previos refieren resultados de HLA en APs en Colombia.

**Palabras clave:** Artritis psoriásica; Antígeno leucocitario humano; Población mestiza.

### Abstract

**Objective:** The objective is to describe the HLA allelic frequency in PsA and correlate it with demographic and clinical variables.

**Methods:** Retrospective study of adult patients with a diagnosis of PsA (n=23) and healthy controls (n=46), all with a request for HLA-A, B, C, DR. Typing was performed using HLA-PCR/SSO LifeCodes and analyzed on the LUMINEX IS100/200 xMAP® system. (Ethics/Code HMC2022-014).

**Results:** One hundred thirty-eight alleles were included from 69 individuals, 43,5% women, aged 44,5±16,5 years in patients with PsA, with a mean age of disease onset of 33.4±14 years. Only 9.5% had a high Body Mass Index and dyslipidemia was the most frequent comorbidity (34.8%), followed by high blood pressure (26.1%). 82% debuted with skin manifestation and once the joint disease was established, the predominance was peripheral (74%) due to arthritis/arthritis in 74%, enthesitis in 30% and dactylitis in 13%. The allele frequencies were for HLA\*A 2402 (13%), 3201 (13%) and 2427 (8,7%), for HLA\*B 1402 (17,4%), 4002 (17,4%), 3801 (13%) and HLA\*DR 0404 (17,4%), 0407 (13%). No HLA\*B27 was identified and HLA\*C0602 was only 2,2%. HLA A\*0201 and DR\*1301 were less frequent in controls versus PsA (p=0.024 and 0,029, respectively), while HLA\*B1302 was frequent in PsA (p=0,035).

**Conclusions:** Curiously, there were no positive results for HLAB\*27, which may be related to the population mix. HLA Cw6 is traditionally associated with psoriasis. However, its absence has been linked to nail disorders and PsA; consequently, in our study, it had a low frequency (2,2%). On the other hand, HLA\*B1302 has been related to the disease and its early onset; in the healthy Colombian population, it has been described in 0,92%; in our group, it is found to be significant in patients without establishing a clinical association. Few previous studies report HLA results in PsA in Colombia.

**Keywords:** Psoriatic arthritis; Human leukocyte antigen; Mixed population.