

## Reacciones adversas por anticuerpos monoclonales en el tratamiento de enfermedades alérgicas

### Artículo original

#### Frecuencia de signos y síntomas por síndrome post-COVID en pacientes recuperados parcial o totalmente de COVID-19

María Isabel Rojo-Gutiérrez, Carol Vivian Moncayo-Coello, Verónica Fernández Sánchez, Diego Ballesteros-González, Dulce Milagros Razo Blanco-Hernández

### Artículo de revisión

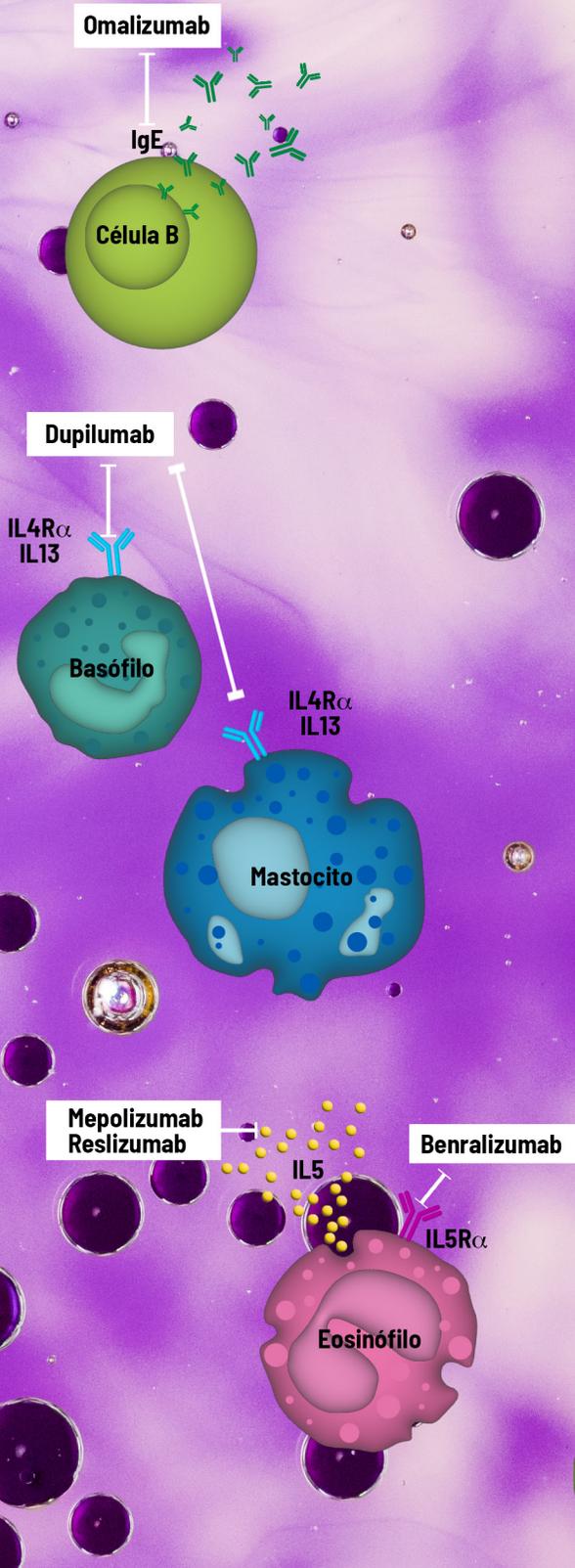
#### Reacciones adversas por anticuerpos monoclonales en el tratamiento de enfermedades alérgicas. Posicionamiento de Grupo: Comité de Alergia a Medicamentos del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia (CMICA 2024-2025))

Rosalaura Virginia Villarreal-González, Pablo Perea-Valle, Alira Fraga-Olvera, Anabel Ávila-Lara, Angélica Delgado-Bañuelos, Carlos Alberto Correa-Serrano, Carolina García-Rosas, César Daniel Alonso-Bello, Germán Agustín Rico-Solís, Itzel Vianey Ochoa-García, Jennifer Ramírez-Heredia, Kitzia González-Juárez, Maciel Monserrat Moreno-González, Margarita Ortega-Cisneros, María de la Luz Hortensia García-Cruz, María Isabel Arias-Martínez, Nayeli Servín-Suárez, Rosa María Cortés-Grimaldo, Silvia Paulina Ruiz-López, Yahvéh Zecua-Nájera, Diana Estefanía Cadenas-García

### Caso clínico

#### Anafilaxia por *Solanum betaceum*

Berta Valor-Llácer, Gaspar Dalmau-Duch, Filip Skrabski, Vanessa Gázquez-García







## Enfoque y Alcance

*Revista Alergia México* (RAM) **Organo oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia desde 1953**, 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  
Pediatria, 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  
Espíritu 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 Alanís.

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

**Presidenta**

**Dra. María Antonia Rivera Gómez**

**Vicepresidenta**

Dra. Angélica Iturburu B.

**Secretario**

Dr. Fernando Iduñate P.

**Secretario suplente**

Dr. Diego Betancourt S.

**Tesorera**

Dra. María Dolores Mogica M.

**Tesorero suplente**

Dr. Roberto G. Torres Arcos

**Comisaria**

Dra. Gabriela Escobar G.

**Comité académico**

Dra. Rosa Elena Huerta H.

Dra. Rosalaura V Villarreal G

Dr. César Fireth Pozo Beltrán

**Medios**

Dr. Benjamín López Velázquez

Dra. Claudia Gallego





**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.

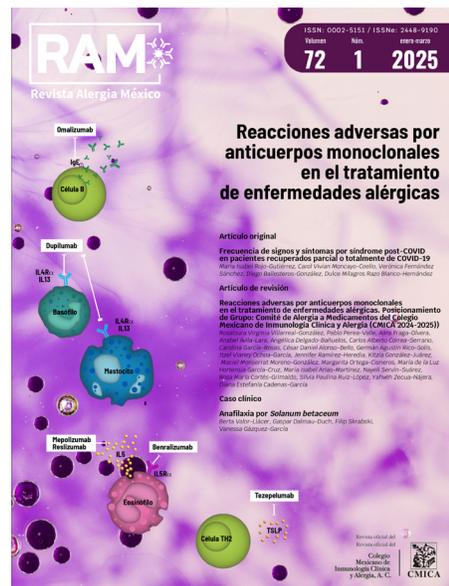


**CMICA**  
Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia A.C.

#### Sistema de Administración de Socios

[Olvidó su contraseña?](#)

Accesar



**–ACERCA DE LA PORTADA–**

Los anticuerpos monoclonales han revolucionado el tratamiento de las enfermedades alérgicas al dirigirse selectivamente a mediadores inmunológicos clave. Esta ilustración científica muestra las principales terapias biológicas utilizadas en patologías alérgicas y sus mecanismos de acción. Omalizumab inhibe la IgE, reduciendo la activación de mastocitos y basófilos. Dupilumab bloquea IL-4Rα e IL-13, modulando la respuesta Th2. Mepolizumab y Reslizumab actúan sobre IL-5, previniendo la inflamación eosinofílica, mientras que Benralizumab inhibe IL-5Rα, disminuyendo los niveles de eosinófilos. Tezepelumab bloquea la TSLP, un regulador clave de la inflamación alérgica. Aunque estas terapias mejoran el control de la enfermedad, su creciente uso ha incrementado la incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM), clasificadas como farmacológicas (tipo A) o inmunológicas (tipo B). Comprender los mecanismos implicados en las reacciones adversas a estos fármacos es crucial para optimizar su uso clínico. Esta revisión ofrece una síntesis actualizada sobre el uso de anticuerpos monoclonales en padecimientos alérgicos, proporcionando una visión integral de sus aplicaciones en el campo médico.

**Breve descripción de la portada:** Dra. Rosalaura Virginia Villarreal González

Agradecimiento especial por la obtención (Villarreal-González RV, et al)

y edición la portada: DG. Diana Gabriela Salazar Rodríguez.

## Contenido

## Contents

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 8 **Frecuencia de signos y síntomas por síndrome post-COVID en pacientes recuperados parcial o totalmente de COVID-19**  
María Isabel Rojo-Gutiérrez, Carol Vivian Moncayo-Coello, Verónica Fernández Sánchez, Diego Ballesteros-González, Dulce Milagros Razo Blanco-Hernández
- 14 **Perfil de sensibilización a aeroalérgenos en pacientes con rinitis alérgica**  
Joseline González-Martínez, Giovanni Sorcia-Ramírez, María José Muñoz-Pérez
- 21 **Prevalencia de rinitis alérgica en niños de 6 a 10 años atendidos en el servicio de Alergia**  
Carlos Agustín León-Cortés, Eric Martínez-Infante, Rodolfo Francisco García-Caballero, Liliana Galicia-Rodríguez, Enrique Villarreal-Ríos, Jesús Elizarrarás-Rivas
- 28 **Hipersensibilidad retardada frente a patógenos y su relación con el estado nutricional en mujeres adultas mayores**  
José Luis Gálvez-Romero,<sup>1</sup> Natali Loranca-González, Ángel Ethian Meraz-Portilla, Gabriela Odette Hernández-Briones, Rosaura Olivos-Rodríguez, Enrique Pérez-Romero

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 35 **Alergia alimentaria gastrointestinal no mediada por IgE. Revisión bibliográfica actualizada del Comité de Alergia Alimentaria del CMICA**  
Ileana María Madrigal-Beas, Jonathan Higgins Payan-Díaz, Alejandra Medina-Hernández, Ma. Gracia Belinda Guerrero-Núñez, María de los Angeles Juan-Pineda, Daniela Rivero-Yeverino, Blanca María Morfin-Maciél
- 52 **Reacciones adversas por anticuerpos monoclonales en el tratamiento de enfermedades alérgicas. Posicionamiento de Grupo: Comité de Alergia a Medicamentos del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia (CMICA 2024-2025)**  
Rosalaura Virginia Villarreal-González, Pablo Perea-Valle, Alira Fraga-Olvera, Anabel Ávila-Lara, Angélica Delgado-Bañuelos, Carlos Alberto Correa-Serrano, Carolina García-Rosas, César Daniel Alonso-Bello, Germán Agustín Rico-Solís, Itzel Vianey Ochoa-García, Jennifer Ramírez-Heredia, Kitzia González-Juárez, Maciel Monserrat Moreno-González, Margarita Ortega-Cisneros, María de la Luz Hortensia García-Cruz, María Isabel Arias-Martínez, Nayeli Servín-Suárez, Rosa María Cortés-Grimaldo, Silvia Paulina Ruiz-López, Yahvéh Zecua-Nájera, Diana Estefanía Cadenas-García

### CASOS CLÍNICOS

- 72 **Alergia a la miel**  
María Belén Delavalle, Lucía Moreno-Lozano
- 76 **Successful subcutaneous desensitization in a patient with systemic reaction due to ixekizumab**  
Diego Gutiérrez-Fernández, Mónica Saldaña-Valderas, Marianela Iriarte-Gahete, Raquel De la Varga-Martínez, Rafael Pamies-Espinosa, Jose Carlos Roldán-Morales, Zahira María Franzón Laz, Joan Doménech Witek
- 80 **Anafilaxia por *Solanum betaceum***  
Berta Valor-Llácer, Gaspar Dalmau-Duch, Filip Skrabski, Vanessa Gázquez-García

### CARTA AL EDITOR

- 84 **Evaluación crítica de los métodos para evaluar los costos médicos directos anuales del tratamiento del asma**  
Hela Cherif, Salma Mokaddem

### ORIGINAL ARTICLES

- 8 **Frequency of signs and symptoms in the Post-COVID Syndrome of subjects partially or fully recovered from COVID-19.**  
María Isabel Rojo-Gutiérrez, Carol Vivian Moncayo-Coello, Verónica Fernández Sánchez, Diego Ballesteros-González, Dulce Milagros Razo Blanco-Hernández
- 14 **Profile of sensitization to aeroallergens in patients with allergic rhinitis.**  
Joseline González-Martínez, Giovanni Sorcia-Ramírez, María José Muñoz-Pérez
- 21 **Prevalence of allergic rhinitis in children aged 6 to 10 years treated in the Allergy service.**  
Carlos Agustín León-Cortés, Eric Martínez-Infante, Rodolfo Francisco García-Caballero, Liliana Galicia-Rodríguez, Enrique Villarreal-Ríos, Jesús Elizarrarás-Rivas
- 28 **Delayed hypersensitivity and its relationship with the nutritional status of older adult women**  
José Luis Gálvez-Romero,<sup>1</sup> Natali Loranca-González, Ángel Ethian Meraz-Portilla, Gabriela Odette Hernández-Briones, Rosaura Olivos-Rodríguez, Enrique Pérez-Romero

### REVIEW ARTICLES

- 35 **Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. Updated literature review by the CMICA Food Allergy Committee.** 37  
Ileana María Madrigal-Beas, Jonathan Higgins Payan-Díaz, Alejandra Medina-Hernández, Ma. Gracia Belinda Guerrero-Núñez, María de los Angeles Juan-Pineda, Daniela Rivero-Yeverino, Blanca María Morfin-Maciél
- 52 **Adverse reactions due to monoclonal antibodies in the treatment of allergic diseases. Group Positioning: Comité de Alergia a Medicamentos del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia (CMICA 2024-2025).**  
Rosalaura Virginia Villarreal-González, Pablo Perea-Valle, Alira Fraga-Olvera, Anabel Ávila-Lara, Angélica Delgado-Bañuelos, Carlos Alberto Correa-Serrano, Carolina García-Rosas, César Daniel Alonso-Bello, Germán Agustín Rico-Solís, Itzel Vianey Ochoa-García, Jennifer Ramírez-Heredia, Kitzia González-Juárez, Maciel Monserrat Moreno-González, Margarita Ortega-Cisneros, María de la Luz Hortensia García-Cruz, María Isabel Arias-Martínez, Nayeli Servín-Suárez, Rosa María Cortés-Grimaldo, Silvia Paulina Ruiz-López, Yahvéh Zecua-Nájera, Diana Estefanía Cadenas-García

### CLINICAL CASES

- 72 **Honey Allergy.**  
María Belén Delavalle, Lucía Moreno-Lozano
- 76 **Desensibilización subcutánea administrada con éxito en un paciente con reacción sistémica por ixekizumab.**  
Diego Gutiérrez-Fernández, Mónica Saldaña-Valderas, Marianela Iriarte-Gahete, Raquel De la Varga-Martínez, Rafael Pamies-Espinosa, Jose Carlos Roldán-Morales, Zahira María Franzón Laz, Joan Doménech Witek
- 80 **Anaphylaxis due to *Solanum betaceum*.**  
Berta Valor-Llácer, Gaspar Dalmau-Duch, Filip Skrabski, Vanessa Gázquez-García

### LETTER TO EDITOR

- 84 **Evaluación crítica de los métodos para evaluar los costos médicos directos anuales del tratamiento del asma.**  
Hela Cherif, Salma Mokaddem

## Frecuencia de signos y síntomas por síndrome post-COVID en pacientes recuperados parcial o totalmente de COVID-19

### Frequency of signs and symptoms in the Post-COVID Syndrome of subjects partially or fully recovered from COVID-19.

María Isabel Rojo-Gutiérrez,<sup>1</sup> Carol Vivian Moncayo-Coello,<sup>2</sup> Verónica Fernández Sánchez,<sup>3</sup> Diego Ballesteros-González,<sup>2</sup> Dulce Milagros Razo Blanco-Hernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Presidenta del Consejo Nacional de Inmunología y Alergia, Ciudad de México.

<sup>2</sup>Servicio de Alergia e inmunología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

<sup>3</sup>División de Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

#### Correspondencia

Dulce Milagros Razo Blanco Hernández  
razoblanco.dulce@gmail.com

**Recibido:** 19-02-2024

**Aprobado:** 13-09-2024

**Publicado:** 30-03-2025

<https://doi.org/10.29262/ram.v72i1.1388>

#### ORCID

María Isabel Rojo Gutierrez

0000-0003-4562-4477

Carol Vivian Moncayo Coello

0000-0001-7517-3991

Verónica Fernández Sánchez

0000-0001-9732-2265

Diego Ballesteros González

0000-0002-9364-6411

Milagros Razo Blanco Hernández

0000-0003-3869-344X

#### Resumen

**Objetivo:** Evaluar los síntomas persistentes de pacientes con COVID-19 parcial o completamente recuperados de la enfermedad.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo, llevado a cabo en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2, de cualquier edad y género, que voluntariamente contestaran una encuesta después de padecer la infección, con la intención de identificar los signos y síntomas asociados. Para evaluar si los síntomas se asociaban con el género femenino, obesidad o edad y el síndrome post-COVID se utilizaron las pruebas de  $\chi^2$  y t de Student para muestras independientes.

**Resultados:** Se registraron 197 pacientes, con promedio de edad de 41.57 años (DE: 14.2 años), 61.9% fueron mujeres. El síndrome post-COVID apareció en el 52.3% de los casos. La depresión, anosmia, disgeusia, náusea, alopecia y trastornos de la conducta fueron significativamente más frecuentes en las mujeres. La artralgia, disnea, tos y odinofagia mostraron significación estadística en pacientes con obesidad ( $p < 0.05$ )

**Conclusión:** Se calculó una frecuencia del 52.3% de síndrome post-COVID, con una variedad de signos y síntomas. Las mujeres tuvieron mayor riesgo de padecer el síndrome post-COVID, con síntomas como: depresión, trastornos de la conducta, anosmia y alopecia.

**Palabras clave:** COVID-19; Síndrome post-COVID; SARS-CoV-2; Obesidad; Depresión; Trastornos de la conducta.

#### Abstract

**Objective:** To evaluate the persistent symptoms in subjects with infection of COVID-19, partially or fully recovered.

**Methods:** An observational, descriptive, cross-sectional, prospective study was conducted in individuals who were infected with SARS-CoV-2. We included Individuals of any gender and age who voluntarily answer a survey after developing infection to identify signs and symptoms associated, we analyzed whether there was any relationship between female sex and obesity, or age related with post-COVID-19 syndrome by  $\chi^2$  test and t Student test.

**Results:** 197 individuals were included with mean age 41.57 (SD 14.2 years), 61.9% were female. Post-COVID syndrome was present in 52.3%, depression, anosmia, dysgeusia, nausea, alopecia and behavior disorders were greater in women; arthralgia, dyspnea, cough, and odynophagia were greater in obesity being statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Post-COVID syndrome was found in 52.3%, with a variety of symptoms female sex had a higher risk of presenting post-Covid syndrome with symptoms such as depression, behavior disorders, anosmia, and baldness.

**Keywords:** COVID-19; Post-COVID syndrome; SARS-CoV-2; Obesity; Behavior disorders.

## ANTECEDENTES

El coronavirus, causante del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2), es el patógeno responsable de la pandemia por coronavirus de 2019 (COVID-19).<sup>1-3</sup> La guía NICE propone la siguiente clasificación: COVID-19 agudo (síntomas que persisten 4 semanas), COVID sintomático en curso (síntomas de 4 a 12 semanas) y post-COVID (manifestación de síntomas durante o después de la infección y que continúan durante más de 12 semanas).<sup>4</sup> Los informes de prevalencia de síntomas continuos después de la infección por COVID-19 varían del 32.6 al 87% en pacientes hospitalizados.<sup>1,5</sup> Esto sugiere que más del 20% de los pacientes positivos a SARS-CoV-2 manifiestan el síndrome post-COVID.<sup>6</sup> Hasta la fecha se desconoce el período de convalecencia y las causas de la variación de las secuelas entre los individuos.<sup>1,7,8</sup>

El síndrome post-COVID se ha informado en el 30 y 60% de los pacientes con formas asintomáticas o leves de COVID-19.<sup>9</sup> Los síntomas más frecuentemente reportados son: fatiga (35-72%), disnea (29-65%), trastornos del sueño (57%), tos (43%), astenia (40%), problemas de memoria (34%), anosmia (21-23%) y artralgias (20-22%).<sup>9</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos predominantes del COVID-19 agudo incluyen: toxicidad viral directa; daño endotelial y lesión microvascular; desregulación del sistema inmunitario y estimulación del estado hiperinflamatorio; hipercoagulación con trombosis *in situ*, macrotrombosis y mala adaptación de la vía de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).<sup>1,10</sup> Una característica del síndrome post-COVID-19 es la manifestación de nuevos síntomas, que pueden fluctuar en el tiempo. Se han propuesto diversas hipótesis para explicar este hecho:

- a) Coexistencia de alguna respuesta inmunitaria defectuosa por parte del huésped, que favorecería la replicación viral por tiempo más prolongado.
- b) Existencia de daño sistémico (síndrome de tormenta de citocinas).
- c) Secuelas físicas (deterioro físico) o mentales-psicosociales (ansiedad, depresión, trastorno de estrés postraumático).
- d) Reinfeción por la misma o alguna variante diferente del SARS-CoV-2.4,11

- e) Disfunción de células T que estimulen la fisiopatología prolongada de COVID19, similar a las enfermedades autoinmunes.

Se ha reportado un predominio de mujeres que manifiestan el síndrome post-COVID después de la forma asintomática-leve. Sin embargo, el género femenino también se considera un factor protector para infecciones graves, debido a sus características fisiológicas: funciones inmunomoduladoras de los estrógenos y la testosterona; mayor expresión y polimorfismos de los genes ACE-2 y TMPRSS2 asociados con predisposición genética al COVID-19 en hombres. Incluso se conoce que las mujeres tienen mayor cantidad de células T activadas y diferenciadas (células T activadas CD38 y HLA-DR-positivas).<sup>9</sup>

En supervivientes con síntomas persistentes, los factores de riesgo asociados incluyen: género femenino, trastorno psiquiátrico previo y edad mayor de 70 años, además de la manifestación de cinco síntomas durante la primera semana de la enfermedad, y coexistencia de comorbilidades.<sup>1,2</sup>

Por la variedad de los síntomas que pueden manifestarse en el síndrome post-COVID y que la información varía de una región a otra, es necesario evaluar los síntomas en diferentes poblaciones, incluso si están parcial o totalmente recuperados para fortalecer el conocimiento acerca de la pandemia.

Con base en lo anterior, el objetivo de ese estudio fue: evaluar los síntomas persistentes de pacientes con COVID-19 parcial o completamente recuperados de la enfermedad.

## MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo, llevado a cabo en pacientes que cursaron con infección por SARS-CoV2, atendidos en un hospital público general, en los servicios de Urgencias y Neumología, entre enero y diciembre de 2021. El estudio se apegó a los principios de la Declaración de Helsinki y fue autorizado por los comités de Investigación y ética en investigación del hospital donde se realizó con registro HJM012/22-I.

Se incluyeron de manera secuencial pacientes de cualquier edad, de uno y otro género, que pudieran contestar voluntariamente una encuesta posterior a la

enfermedad por SARS-CoV2, para identificar los signos, síntomas y duración asociados con la enfermedad.

Se consideraron las características demográficas, y el tipo de atención médica y tratamiento recibidos; síntomas y duración relacionados con el SARS-CoV-2: fiebre, escalofríos, depresión, artralgia, mialgia, cefalea, fatiga, disnea, dolor torácico y abdominal, tos, expectoración, congestión nasal, odinofagia, anosmia, disgeusia, náusea, vómito, anorexia, flatulencias, confusión, trastorno de la conducta, alteraciones en la coordinación, pérdida de la memoria, trastornos del sueño, vértigo, alopecia, ojo rojo y problemas del ciclo menstrual.

Para el análisis de los datos se utilizaron medidas de tendencia central, determinando la frecuencia de cada síntoma, calculando el porcentaje de la frecuencia e intervalos de confianza del 95%. Se analizó si existía alguna relación entre el género, la obesidad y manifestación del síndrome post-COVID mediante la prueba de  $\chi^2$ , y con la edad mediante la t de Student para muestras independientes. Se consideró estadísticamente significativo el valor de  $p < 0.05$ , y se calculó el riesgo relativo del síntoma asociado.

## RESULTADOS

Se registraron 197 pacientes de 18 a 79 años (promedio de 41.57 y DE: 14.2 años): 122 (61.9%) mujeres y 75 (38.1%) hombres.

Dieciséis (8.1%) pacientes refirieron no tener ningún tipo de atención médica durante el curso de la enfermedad, 171 (86.8%) tratamiento ambulatorio, 8 (4.1%) requirieron hospitalización durante la fase aguda de la enfermedad y 2 (1%) demandaron cuidados en terapia intensiva. En cuanto al tipo de tratamiento establecido, el 80.2% no requirieron apoyo ventilatorio, 34 (17.3%) reportó el uso de oxígeno suplementario, 3 (1.5%) tuvieron que utilizar puntas de alto flujo y 2 (1%) necesitaron ventilación mecánica asistida.

Se llevó a cabo la evaluación y seguimiento de los síntomas durante la infección por SARS-CoV2, según la clasificación NICE. **Cuadro 1**

El síndrome post-COVID se manifestó en 103 (52.3%; IC.95%: 45.33 a 59.27) pacientes. Al comparar cada síntoma relacionado con COVID-19 según el género de los pacientes se encontró que la depresión fue estadísticamente significativa ( $p = 0.003$ ), con un riesgo 5.5 veces mayor en las mujeres *versus* hombres (RR: 5.57; IC95%: 1.6 a 19.28). La anosmia, disgeusia, náuseas, alopecia y trastornos de la conducta fueron los síntomas con mayor frecuencia en las mujeres. **Cuadro 2**

Al efectuar el subanálisis entre los síntomas del síndrome post-COVID en pacientes con algún grado de obesidad se encontró una asociación significativa entre artralgia, disnea, tos y odinofagia, cuyo riesgo de persistencia fue mayor cuando tuvieron obesidad, mientras que quienes tuvieron sobrepeso u obesidad se asociaron con la persistencia del síndrome post-COVID, con síntomas como fatiga, disnea y dolor torácico. **Cuadro 3**

## DISCUSIÓN

El síndrome post-COVID se identificó en la mayoría de la población encuestada, con variedad en cuanto a los síntomas, similar a lo reportado en la bibliografía (52.3 vs 51%, respectivamente).<sup>12</sup> La frecuencia de síntomas ha variado, sin encontrar un patrón específico; por ejemplo, se ha informado que la manifestación más frecuente son los síntomas respiratorios. Sin embargo, actualmente se sabe que, por tratarse de una enfermedad multiorgánica, con amplio espectro de manifestaciones en todos los estadios de la enfermedad, no sólo puede haber síntomas respiratorios. La intensidad de los síntomas durante el síndrome post-COVID suele ser menor a los de la fase aguda, y casi siempre son de leves a moderados en la mayoría de los casos. Un hecho relevante a considerar en el periodo post-COVID es que la fase aguda terminó, y los síntomas que aparecen en este ciclo no se relacionaron con otro padecimiento o comorbilidad.<sup>13</sup>

En el síndrome post-COVID, el género femenino se asoció con síntomas como: depresión, trastornos de la conducta, anosmia y alopecia. Tanto la depresión como los trastornos de la conducta suelen ser síntomas tardíos, o del síndrome post-COVID, que pueden asociarse con el estado inflamatorio durante la enfer-

**Cuadro 1.** Relación de síntomas asociados con SARS-CoV-2 y duración

| Síntomas                        | Sin manifestaciones n* (%^) | Manifestación durante la enfermedad (aguda y en curso) n* (%^) | Síndrome post-COVID n* (%^) | IC95%+ en síndrome post-COVID |
|---------------------------------|-----------------------------|--|-----------------------------|-------------------------------|
| Fiebre                          | 87 (44.2)                   | 110 (55.8)   | -                           | -                             |
| Escalofríos                     | 70 (35.5)                   | 121 (61.4%)  | 3 (1.5)                     | 0 a 3.2                       |
| Depresión                       | 54 (27.4)                   | 117 (59.3)   | 26 (13.2)                   | 8.47 a 17.93                  |
| Artralgia                       | 65 (33)                     | 111(56.4)  | 21 (10.7)                   | 6.38 a 15.02                  |
| Mialgia                         | 49 (24.9)                   | 127 (64.5)   | 21 (10.7)                   | 6.38 a 15.02                  |
| Cefalea                         | 41 (20.8)                   | 138 (70.1)   | 18 (9.1)                    | 5.08 a 13.12                  |
| Fatiga                          | 19 (9.6)                    | 142 (72.1)   | 35 (17.8)                   | 12.46 a 23.14                 |
| Disnea                          | 79 (40.1)                   | 100 (50.7)   | 18 (9.1)                    | 5.08 a 13.12                  |
| Dolor torácico                  | 68 (34.5)                   | 114 (57.8)   | 15 (7.6)                    | 3.9 a 11.3                    |
| Tos                             | 78 (39.6)                   | 115 (58.4)   | 4 (2)                       | 0.04 a 3.96                   |
| Expectoración                   | 109 (55.3)                  | 77 (39.1)  | 11 (5.6)                    | 2.39 a 8.81                   |
| Congestión nasal                | 68 (34.5)                   | 115 (58.4)   | 14 (7.1)                    | 3.51 a 10.69                  |
| Odinofagia                      | 85 (43.1)                   | 106 (53.8)   | 6 (3)                       | 0.62 a 5.38                   |
| Anosmia                         | 77 (39.1)                   | 104 (52.8)   | 16 (8.1)                    | 4.29 a 11.91                  |
| Disgeusia                       | 78 (39.6)                   | 107 (54.4)   | 12 (6.1)                    | 2.76 a 9.44                   |
| Resequedad nasal-garganta       | 62 (31.5)                   | 117 (59.4)   | 18 (9.1)                    | 5.08 a 13.12                  |
| Dolor abdominal                 | 130 (66)                    | 65 (32.9)  | 2 (1)                       | 0 a 2.39                      |
| Nausea                          | 113 (57.4)                  | 77 (39.1)  | 7 (3.6)                     | 1 a 6.2                       |
| Vómito                          | 164 (83.2)                  | 33 (16.7)  | -                           | -                             |
| Diarrea                         | 104 (52.8)                  | 89 (45.2)  | 4 (2)                       | 0.04 a 3.96                   |
| Flatulencias abundantes         | 119 (60.4)                  | 63 (31.9)  | 15 (7.6)                    | 3.9 a 11.3                    |
| Anorexia                        | 101 (51.3)                  | 96 (47.7)  | 2 (1)                       | 0 a 2.39                      |
| Confusión                       | 145 (73.6)                  | 41 (20.8)  | 11 (5.6)                    | 2.39 a 8.81                   |
| Trastornos de la Conducta       | 119 (60.4)                  | 54 (27.5)  | 24 (12.2)                   | 7.63 a 16.77                  |
| Alteraciones en la coordinación | 133 (66.5)                  | 55 (28)  | 11 (5.6)                    | 2.39 a 8.81                   |
| Pérdida de la memoria           | 144 (73.1)                  | 40 (20.4)  | 13 (6.6)                    | 3.13 a 10.07                  |
| Trastornos del sueño            | 71 (36)                     | 82 (41.6)  | 44 (22.3)                   | 16.49 a 28.11                 |
| Vértigo                         | 120 (60.9)                  | 65 (33)  | 12 (6.1)                    | 2.76 a 9.44                   |
| Boca-ojo seco                   | 97 (49.2)                   | 86 (38.7)  | 14 (7.1)                    | 3.51 a 10.69                  |
| Alopecia                        | 120 (60.9)                  | 39 (18.8)  | 38 (19.3)                   | 13.79 a 24.81                 |
| Ojo rojo                        | 130 (66)                    | 56 (28.5)  | 11 (5.6)                    | 2.39 a 8.81                   |
| Alteraciones menstruales        | 74 (37.6)                   | 29 (14.7)  | 9 (4.6)                     | 0 a 12.22                     |

\*n: cantidad de pacientes; ^ %: porcentaje; +IC95%: intervalo de confianza del 95% para riesgo relativo relacionado con el género femenino.

**Cuadro 2.** Relación de síntomas asociados con síndrome post-COVID en mujeres

| Síntomas                  | p*    | RR <sup>^</sup> | IC95%+       |
|---------------------------|-------|-----------------|--------------|
| Depresión                 | 0.003 | 5.57            | 1.6 a 19.28  |
| Anosmia                   | 0.028 | 4.73            | 1.04 a 21.44 |
| Disgeusia                 | 0.004 | -               | -            |
| Náusea                    | 0.035 | -               | -            |
| Trastornos de la conducta | 0.021 | 3.48            | 1.14 a 10.61 |
| Alopecia                  | 0.002 | 4.08            | 1.61 a 10.32 |

\*p: valor de p mediante la prueba de  $\chi^2$ ; ^RR: riesgo relativo; +IC95%: intervalo de confianza del 95% para riesgo relativo relacionado con mujeres.

**Cuadro 3.** Relación de síntomas asociados con síndrome post-COVID, sobrepeso y/u obesidad

| Obesidad                    | p*    | RR <sup>^</sup> | IC95%+        |
|-----------------------------|-------|-----------------|---------------|
| Artralgia                   | 0.012 | 3.24            | 1.24 a 8.46   |
| Disnea                      | 0.012 | 3.47            | 1.25 a 9.67   |
| Tos                         | 0.012 | 10.87           | 1.1 a 107.39  |
| odinofagia                  | 0.002 | 14.87           | 1.61 a 136.88 |
| <b>Sobrepeso y obesidad</b> |       |                 |               |
| Fatiga                      | 0.023 | 2.86            | 1.12 a 7.33   |
| Disnea                      | 0.04  | 4.33            | 0.96 a 19.57  |
| Dolor torácico              | 0.026 | 7.49            | 0.95 a 58.63  |

\*p: valor de p mediante la prueba de  $\chi^2$ ; ^RR: riesgo relativo; +IC95%: intervalo de confianza del 95% para riesgo relativo relacionado con mujeres.

medad y con el neurotropismo del propio virus, aunque no se descarta que, incluso, puede deberse al impacto psicológico generado por la propia enfermedad, relacionada con el aislamiento y miedo de enfermar.<sup>14-16</sup> Estas afecciones son más frecuentes en mujeres incluso sin síndrome post-COVID. En cuanto a la anosmia, es un síntoma de predominio agudo; no obstante, en nuestro estudio fue característico en las mujeres, con un riesgo mayor a continuar con él. Otros estudios también informan anosmia con predominio en las mujeres y aún más cuando la enfermedad se manifiesta de grado leve a moderada,<sup>17,18</sup> con una frecuencia en el síndrome post-COVID del 46% de los casos,<sup>19</sup> resultado mayor al encontrado en nuestro estudio.

De acuerdo con síntomas más frecuentes reportados por la OMS y CDC<sup>20,21</sup> en el síndrome post-COVID, en nuestro estudio predominaron los trastornos del sueño, fatiga, depresión, trastornos de la conducta, artralgias y mialgias, incluso más frecuentes que los de origen respiratorios.<sup>14</sup> Esto puede deberse a que la mayoría de los pacientes estudiados fueron casos leves a moderados.

Se ha reportado que las comorbilidades pueden asociarse con la gravedad de la enfermedad, incluso con la persistencia de síntomas después de esta. En nuestro estudio, el sobrepeso y la obesidad fueron factores de riesgo para padecer síndrome post-COVID, con síntomas respiratorios (disnea, dolor torácico, tos, odinofagia), fatiga y artralgias, cuyo riesgo fue mayor que en pacientes sin problemas de peso.

Una de las limitaciones del estudio fue el tamaño limitado de la muestra comparado con otros reportes; no obstante, se encontraron datos importantes a considerar para caracterizar los síntomas asociados con el síndrome post-COVID y su relación con las características de los pacientes que no se habían considerado, por ejemplo: género y sobrepeso-obesidad, que puedan influenciar en la coexistencia y características del síndrome.

## CONCLUSIONES

El síndrome post-COVID supone un reto para el personal de salud, quienes deben identificar el cuadro clínico bien diferenciado, sin ningún diagnóstico alternativo por la manifestación de síntomas; que no sean secuelas por daño orgánico establecido o por la propia hospitalización que puede descompensar enfermedades previas coexistentes, desencadenar otras alteraciones o por toxicidad farmacológica. Luego de identificar el síndrome post-COVID y conociendo su frecuencia, puede caracterizarse y generar estrategias para el enfoque asistencial e implementar el tratamiento adecuado.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

## Financiamiento

Los autores declaran que no tener fuentes de financiación.

## REFERENCIAS

- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Med* 2021; 27 (4): 601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
- 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
- Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Covid-19 hyperinflammation and post-COVID19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 327-332. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.016
- Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, et al. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 (5): 2621. doi: 10.3390/ijerph18052621
- Lechner-Scott J, Levy M, Hawkes C, Yeh A, Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 55: 103268. doi: 10.1016/j.msard.2021.103268
- Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, et al. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine* 2021; 24 (36): 100899. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100899
- Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol* 2021; 72 (11): 384-396. doi: 10.33588/rn.7211.2021230
- Montani D, Savale L, Beurnier A, Colle R, et al. Multidisciplinary approach for post-acute COVID-19 syndrome: time to break down the walls. *Eur Respir J* 2021; 58 (1): 2101090. doi: 10.1183/13993003.01090-2021
- Malkova A, Kudryavtsev I, Starshinova A, Kudlay D, et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/Mild Form. *Pathogens* 2021; 10 (11): 1408. doi: 10.3390/pathogens10111408
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26 (7): 1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3
- Cortes-Rivera M, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9 (3): 91. doi: 10.3390/diagnostics9030091
- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andrés M, et al. (COVID19-ALC research group). 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
- Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, et al; COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open* 2021; 11 (3): e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391
- Wohleb ES, Franklin T, Iwata M, Duman RS. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17 (8): 497-511. doi: 10.1038/nrn.2016.69
- Torales J, O'Higgins M, Castaldelli-Maia JM, Ventriglio A. The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. *Int J Soc Psychiatry* 2020; 66 (4): 317-320. doi: 10.1177/0020764020915212
- Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun* 2020; 89: 531-542. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.048
- Wong DKC, Gendeh HS, Thong HK, Lum SG, et al. A review of smell and taste dysfunction in COVID-19 patients. *Med J Malaysia* 2020; 75 (5): 574-581.
- Izquierdo-Domínguez A, Rojas-Lechuga MJ, Chiesa-Estomba C, Calvo-Henríquez C, et al. Smell and Taste Dysfunction in COVID-19 Is Associated With Younger Age in Ambulatory Settings: A Multicenter Cross-Sectional Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30 (5): 346-357. doi: 10.18176/jiaci.0595
- Brito-Zerón P, Conangla FL, Kostov B, Moragas MA, et al. Manifestaciones persistentes de la COVID-19. Guía de práctica clínica. 1ª ed. Barcelona: Sociedad Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC), 2020.p. 1-43. <https://www.semfyec.es/formaciony-recursos/manifestaciones-persistentes-de-la-covid-19-guia-depractica-clinica/>. 2020.
- CDC, COVID-19 and Your Health, Centers for Disease Control and Prevention. Afecciones persistentes al COVID-19 y afecciones posteriores al COVID-19, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html>.
- Post COVID-19 condition: WHO supports standardization of clinical data collection and reporting (n.d.). <https://www.who.int/news/item/12-08-2021-post-covid-19-condition-whosupports-standardization-of-clinical-data-collection-and-reporting>.



# Perfil de sensibilización a aeroalérgenos en pacientes con rinitis alérgica

## Profile of sensitization to aeroallergens in patients with allergic rhinitis.

Joseline González-Martínez,<sup>1</sup> Giovanni Sorcia-Ramírez,<sup>2</sup> María José Muñoz-Pérez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico general, Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac Puebla, San Andrés Cholula, México.

<sup>2</sup> Pediatra, especialista en Alergia e Inmunología clínica, Departamento de Alergología pediátrica e inmunología, Hospital Ángeles Puebla, México.

<sup>3</sup> Maestra en Investigación, San Andrés Cholula, Puebla, México.

### Correspondencia

Joseline González Martínez  
 joseline.gonz59@anahuac.mx

**Recibido:** 26-02-2024

**Aprobado:** 14-03-2024

**Publicado:** 30-03-2025

<https://doi.org/10.29262/ram.v72i1.1394>

### ORCID

Joseline González Martínez

0009-0002-0316-2972

Giovanni Sorcia Ramírez

0000-0003-0592-6841

María José Muñoz Pérez

0000-0002-8949-2149

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de rinitis alérgica e identificar los aeroalérgenos más frecuentes por medio de pruebas de reactividad cutánea en pacientes pediátricos y adultos con rinitis alérgica.

**Métodos:** Estudio observacional, transversal y retrospectivo, llevado a cabo a partir del análisis de expedientes clínicos de pacientes con pruebas cutáneas, con la finalidad de identificar, de forma intencionada, signos y síntomas de rinitis alérgica, así como aeroalérgenos a los reaccionaron positivamente.

**Resultados:** Se revisaron 1531 pruebas de reactividad cutánea, de las que 983 correspondieron a pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica con prueba positiva. La prevalencia de la enfermedad fue del 64.2% (n = 983); la población pediátrica tuvo una prevalencia del 55.8% (n = 549) y la adulta del 44.1% (n = 434). Los aeroalérgenos con mayor frecuencia de sensibilización fueron: *Dermatophagoides pteronyssinus* (59.5%), *Dermatophagoides farinae* (45.3%), gato (26.1%), *Cupressus arizónica* (21.7%), perro (21.6%) y *Fraxinus excelsior* ([Fresno, Ash], 19.6%).

**Conclusión:** Existe elevada prevalencia de rinitis alérgica en la cohorte estudiada. Los ácaros del polvo doméstico *Dermatophagoides mix* (*Pteronyssinus* y *Farinae*) fueron los principales alérgenos. La cosensibilización a gato y perro fue alta. Las especies de polen arbóreo con mayor repercusión fueron: *Cupressus arizónica*, *Fraxinus excelsior* y *Quercus robur* (Roble, Encino, Oak). Las variedades de polen de pasto con mayor influencia: *Cynodon dactylon* (Bermuda, Capriola) y *Lolium Perenne* (Pasto inglés).

**Palabras clave:** Alérgenos; Rinitis alérgica; Prevalencia; Pruebas cutáneas; México.

### Abstract

**Objective:** To determine the prevalence and evaluate the distribution of sensitization to aeroallergens in pediatric and adult patients with allergic rhinitis.

**Methods:** Observational, cross-sectional and retrospective study, carried out from the analysis of clinical records of patients with skin tests, to intentionally identify signs and symptoms of allergic rhinitis, as well as aeroallergens to which they reacted positively.

**Results:** 1531 skin reactivity tests were reviewed, of which 983 corresponded to patients with a diagnosis of allergic rhinitis with a positive test. The prevalence of the disease was 64.2% (n = 983); the pediatric population had a prevalence of 55.8% (n = 549) and the adult population 44.1% (n = 434). The aeroallergens with the highest frequency of sensitization were: *Dermatophagoides pteronyssinus* (59.5%), *Dermatophagoides farinae* (45.3%), cat (26.1%), *Cupressus arizonica* (21.7%), dog (21.6%) and *Fraxinus excelsior* ([Ash], 19.6%).

**Conclusion:** There is a high prevalence of allergic rhinitis in the studied cohort. The house dust mites *Dermatophagoides mix* (*Pteronyssinus* and *Farinae*) were the main allergens. *Cosensitization* to cat and dog was high. The tree pollen species with the highest impact were: *Cupressus arizonica*, *Fraxinus excelsior* and *Quercus robur* (Roble, Encino, Oak). The grass pollen varieties with the greatest influence: *Cynodon dactylon* (Bermuda, Capriola) and *Lolium Perenne* (English grass).

**Keywords:** Allergens; Allergic rhinitis; Prevalence; Skin tests; Mexico.

## ANTECEDENTES

La rinitis alérgica es una enfermedad crónica inflamatoria de la mucosa nasal caracterizada por estornudos, congestión nasal, rinorrea y prurito nasal. Los síntomas aparecen por la respuesta a la exposición de un determinado alérgeno en sujetos previamente sensibilizados, produciéndose una respuesta de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE.<sup>1,2,3</sup>

Después de la exposición al alérgeno, éste es interiorizado por células presentadoras de antígenos; luego de su procesamiento, los fragmentos peptídicos se exteriorizan y se presentan con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II de las células presentadoras de antígeno del huésped a los linfocitos T CD4.<sup>4</sup> Las proteasas alergénicas activan y dañan las células nasales epiteliales, secretan IL-25, IL-33, linfopoyetina estromal tímica y otras citocinas que impactan los linfocitos Th2 y las células linfoides innatas del grupo.<sup>4</sup> Después de sintetizar y secretar anticuerpos IgE específicos de un determinado alérgeno, se unen a los receptores de alta afinidad en los mastocitos y basófilos, lo que resulta en una rápida degranulación y liberación de mediadores inflamatorios como histamina, prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas y bradicinina, que estimulan los vasos sanguíneos, los nervios y las glándulas, causando las manifestaciones clínicas y retroalimentando otros elementos del sistema inmunitario para perpetuar el proceso.<sup>4</sup>

La rinitis alérgica es un problema de salud mundial, afecta del 10 al 20% de la población general, incluso al 40% de la población infantil; genera gastos directos de salud al año de 2 a 5 mil millones de dólares, y de 2 a 4 mil millones de dólares en pérdida de productividad anual mediante la privación de trabajo y asistencia escolar en Estados Unidos.<sup>3,5,6</sup> El Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Niñez (ISAAC, International Study of Asthma and Allergies in Childhood) Fase III reportó una prevalencia estimada total en México de 4.6%. Los reportes de prevalencia mediante el cuestionario diagnóstico de rinitis alérgica para estudios epidemiológicos en diferentes estados de México ha documentado prevalencias del 15% en Puebla; 17% en Hidalgo; 8% en Tlaxcala, y 11.9% en Morelos.<sup>7,8</sup>

La detección de sensibilización a aeroalérgenos juega un papel importante en el diagnóstico y tratamiento de la rinitis alérgica, la prueba cutánea por punción, o *prick test*, es un método confiable y mínimamente invasivo, con 90% de sensibilidad y especificidad.<sup>9,10</sup> En los últimos años se han realizado estudios de mapeo que han permitido identificar los aeroalérgenos más prevalentes con pruebas cutáneas positivas en distintas regiones de México, y se ha demostrado que el ácaro de polvo doméstico *Dermatophagoides pteronyssinus* es el alérgeno con mayor prevalencia en el país (>50%), independientemente de la región geográfica.<sup>9</sup>

El objetivo de este estudio fue: determinar la prevalencia de rinitis alérgica e identificar los aeroalérgenos más frecuentes por medio de pruebas de reactividad cutánea en pacientes pediátricos y adultos con rinitis alérgica.

## MÉTODOS

Estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo, llevado a cabo a partir del análisis de expedientes clínicos de pacientes con rinitis alérgica, a quienes se efectuaron pruebas de punción cutánea en la Clínica de Alergia, Asma, Inmunología y Pediatría del Hospital Ángeles Puebla, entre agosto de 2021 y julio 2023. Todas las pruebas las practicó un alergólogo pediatra y las interpretó por un inmunólogo.

El diagnóstico de rinitis alérgica se establece mediante clínica y se compone de síntomas y hallazgos durante el examen físico.<sup>2</sup> Por este motivo, el diagnóstico se basó en criterios establecidos por la Guía de Rinitis Alérgica y su repercusión en el asma (ARIA, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), y la Guía Española para el Manejo de Asma (GEMA). Al momento de revisar los expedientes se buscaron intencionalmente signos y síntomas de rinitis alérgica registrados en el interrogatorio y en la exploración física.

La guía ARIA establece que el diagnóstico etiológico se confirma con resultados positivos en las pruebas cutáneas o con la determinación de IgE sérica específica.<sup>2</sup> Las pruebas cutáneas fueron revisadas conforme las pautas de práctica de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI).<sup>11</sup> Se utilizó el dispositi-

vo Multi-Test II® de la marca Lincoln Diagnostics, Inc. durante el período de estudio señalado. Los extractos del panel de aeroalérgenos de la clínica corresponden a pastos y malezas (*Cynodon dactylon*, *Lolium Perenne*, *Triticum sativum*, *Phleum pratense*, *Zea Mays*, *Poa Pratensis*, *Paspalum notatum*, *Sorghum holcus*) árboles (*Cupressus arizónica*, *Fraxinus excelsior*, *Ligustrum vulgare*, *Olea europea*, *Quercus robur*, *Schinus molle*, *Alnus spp*, *Populus*, *Prosopis spp*, *Eucalyptus spp*, *Platanus occidentalis*) plantas (*Rumex sp*, *Cosmos spp*, *Helianthus spp*, *Chenopodium albus*, *Salsola pestifer*) ácaros del polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*) insectos (*cucaracha*, *mosquito*, *hormiga*, *abeja* y *avispa*) hongos (*Alternaria alternata*, *Penicillium notatum*, *Aspergillus fumigatus*) animales (*perro*, *gato*, *conejo*, *mezcla de plumas*, *caballo*, *ganado* y *chivo*) productos inhalables (*látex*, *polvo casero* y *lana*) y colorantes (*tartrazina*).

### Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa SPSS® versión 24 y GraphPad Prism® versión 8 para Mac. Se utilizó estadística descriptiva para los datos generales de la población de estudio. Las variables cuantitativas con distribución normal se calcularon con media como medida de tendencia central y la desviación estándar ( $\pm$ ) como medida de dispersión. Para los datos con distribución no normal, se calculó la mediana y el rango o amplitud intercuartil (RIC). Para las variables categóricas se utilizó el porcentaje como medida de proporción. Para determinar la normalidad en la distribución de frecuencias se implementó la prueba de Shapiro-Wilk, diseñada para muestras con más de 50 participantes. Se consideró el intervalo de confianza del 95% como medida de variabilidad media. Todos los valores de p informados de los análisis fueron de dos colas, con un nivel de significancia inferior a 0.05.

### Responsabilidades éticas

Este trabajo de investigación se adhiere a los principios éticos fundamentales que rigen la investigación en salud conforme a la Ley General de Salud en materia de investigación en México y **no representa ningún riesgo** para la salud. Al ser un estudio retrospectivo, no requiere consentimiento informado de los sujetos

de estudio, asimismo se preservó la confidencialidad y anonimato de la información de los participantes. El estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética del Hospital Ángeles Puebla (CI-059-2023).

## RESULTADOS

Se revisaron 1531 pruebas de reactividad cutánea, 983 correspondieron a pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica con prueba positiva.

La prevalencia general de rinitis alérgica fue del 64.2% (n = 983), la población pediátrica tuvo una prevalencia del 55.8% (n = 549) y la adulta del 44.1% (n = 434). De acuerdo con los grupos de edad, se calculó una prevalencia del 21.2% (n = 209) en preescolares (1 a 5 años), 24% (n = 236) en escolares (6 a 11 años) y 10.5% (n = 104) en adolescentes (12 a 18 años). La distribución por género fue del 50.1% (n = 493) para hombres y del 49.8% (n = 490) para mujeres. La frecuencia de adultos de género masculino fue del 33.8% (n = 147) y femenino del 66.1% (n = 287), mientras que la población pediátrica masculina y femenina informaron 63% (n = 346) y 36.9% (n = 203), respectivamente.

Los aeroalérgenos más frecuentes que provocaron reactividad cutánea fueron: ácaros de polvo; *Dermatophagoides pteronyssinus* (59.5%) y *Dermatophagoides farinae* (45.3%), seguido del epitelio animal de gato (26.1%), *Cupressus arizónica* (21.7%), epitelio animal de *perro* (21.6%) y *Fraxinus excelsior* (Fresno, Ash) (19.6%).

La frecuencia de sensibilización en la población adulta femenina fue: *Dermatophagoides pteronyssinus* (58.9%), *Dermatophagoides farinae* (44.3%), *gato* (35.2%), *perro* (32.1%), *Cupressus arizónica* (Ciprés) (31.7%), *Fraxinus excelsior* (Fresno, Ash) (22.3%); y en la población masculina: *Dermatophagoides pteronyssinus* (51.7%), *Dermatophagoides farinae* (38.1%), *Cupressus arizónica* (Ciprés) (34.7%), *gato* (28.6%), *Fraxinus excelsior* (Fresno, Ash) (26.5%), *perro* (25.9%).

Los aeroalérgenos más prevalentes en la población pediátrica de género femenino fueron: *Dermatophagoides pteronyssinus* (60.6%), *Dermatophagoides farinae*

(43.80%), gato (18.7%), perro (17.2%), *Lolium Perenne* (*Pasto inglés*) (14.3%), *Fraxinus excelsior* (*Fresno, Ash*) (12.3%). En la población pediátrica masculina se informó: *Dermatophagoides pteronyssinus* (60.7%), *Dermatophagoides farinae* (48.3%), gato (20.2%), *Fraxinus excelsior* (*Fresno, Ash*) (17.1%), *Cynodon dactylon* (*Bermuda, Capriola*) (17.1%), perro (13.6%).

Respecto de los grupos de edad, los preescolares tuvieron la siguiente frecuencia de sensibilización: *Dermatophagoides pteronyssinus* (51.7%), *Dermatophagoides farinae* (38.3%), *Cynodon dactylon* (*Bermuda, Capriola*) (14.8%), *Lolium Perenne* (*Pasto inglés*) (9.6%), *Fraxinus excelsior* (*Fresno, Ash*) (9.1%), *Cupressus arizónica* (*Ciprés*) (8.1%). Escolares: *Dermatophagoides pteronyssinus* (69.5%), *Dermatophagoides farinae* (54.2%), gato (24.2%), *Fraxinus excelsior* (*Fresno, Ash*) (18.6%), perro (17.4%), *Quercus robur* (*Roble, Encino, Oak*) (14.4%). Adolescentes: *Dermatophagoides pteronyssinus* (58.7%), *Dermatophagoides farinae* (46.2%), gato (32.7%), perro (21.2%), *Fraxinus excelsior* (*Fresno, Ash*) (20.2%), *Cupressus arizónica* (*Ciprés*) (18.3%). Adultos: *Dermatophagoides pteronyssinus* (58.1%), *Dermatophagoides farinae* (43.5%), gato (34.3%), *Cupressus arizónica* (*Ciprés*) (33.6%), perro (30.9%), *Fraxinus excelsior* (*Fresno, Ash*) (25.1%). **Cuadro 1, Figura 1**

## DISCUSIÓN

El patrón de sensibilización a alérgenos varía según la región geográfica, debido a diferencias en el clima, urbanización y estilo de vida. Es importante el conocimiento de datos actualizados de los alérgenos causantes en un entorno local, con la intención de establecer el tratamiento efectivo de la rinitis alérgica.<sup>12</sup>

Los alérgenos interiores más frecuentes y mejor estudiados en todo el mundo son los ácaros del polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*), tiene participación importante al colonizar multitud de ambientes, pues absorben la humedad y se alimentan de trozos de epidermis que caen constantemente sobre las camas, sofás y alfombras.<sup>12,13</sup> La investigación de Larenas-Linnemann y sus colaboradores informó que los aeroalérgenos más prevalentes en pacientes pediátricos y adultos de zonas tropicales y subtropicales de México fueron los ácaros del polvo

*Dermatophagoides mix* (*pteronysinus* y *farinae*), seguidos de los pólenes de árboles, pastos y malezas.<sup>14,15</sup>

Nuestro estudio se llevó a cabo en una región con clima templado subhúmedo,<sup>16</sup> donde encontramos que los ácaros del polvo fueron los principales sensibilizantes; como se esperaba, *Dermatophagoides pteronyssinus* ocupó el primer lugar, seguido de *Dermatophagoides farinae*, independientemente del grupo de edad estudiado.

Identificamos que en todos los grupos etarios existe elevada sensibilización al epitelio animal de gato, y resulta interesante que los pacientes mostraron una alta cosensibilización a gato y perro, lo que puede explicarse porque comparten proteínas, especialmente de la familia de las lipocalinas, ocurriendo un fenómeno de reactividad cruzada entre las especies.<sup>17</sup> En un grupo de 273 niños pertenecientes a la cohorte alemana del Estudio Multicéntrico de Alergia (MAS, Multicentre Allergy Study), Matricardi-PM y coautores encontraron 56 (20.5%) niños sensibilizados a gato, de los que el 57% reportó también sensibilización a perro, mientras que 54 (19.7%) niños sensibilizados a perro mostraron un 73% de sensibilización a gato.<sup>17</sup>

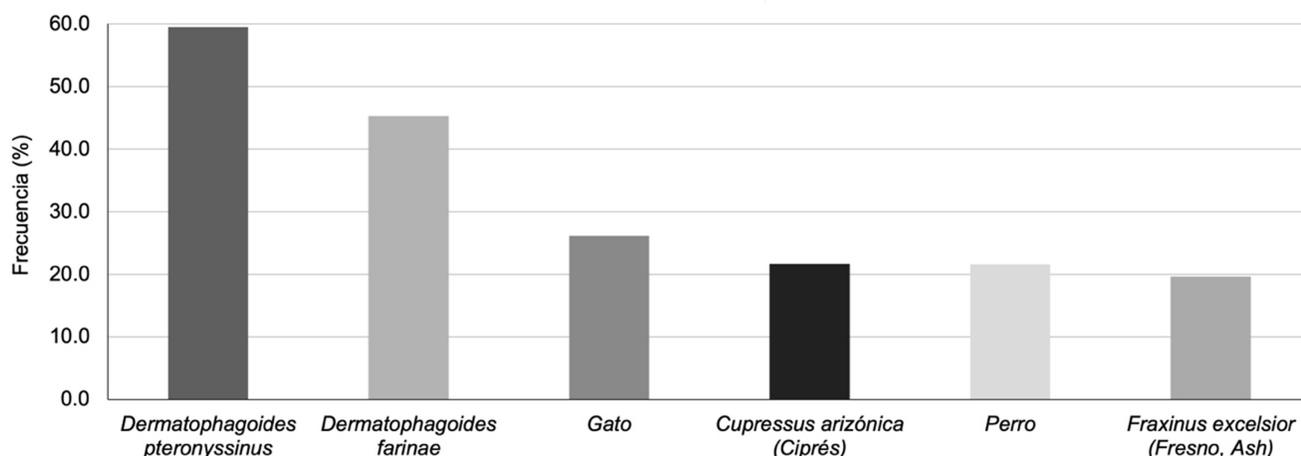
El patrón de sensibilización a pólenes de árboles más frecuentes en nuestra investigación fueron: *Fraxinus excelsior* (*Fresno, Ash*), *Cupressus arizónica* (*Ciprés*) y *Quercus robur* (*Roble, Encino, Oak*), resultados similares a los publicados por Soto-Anguo y su grupo, quienes de manera global informaron mayor sensibilización en la población pediátrica en el Distrito Federal y el Estado de México a los árboles: *Cupressus arizonica* (10%), *Olea europea* (9.6%), *Quercus robur* (8%) y *Fraxinus excelsior* (8.5%).<sup>18</sup>

El ensayo de Gaspar-López y colaboradores identificó que las gramíneas implicadas con mayor frecuencia en pacientes con alergia respiratoria en la zona sur del Distrito Federal fueron: la familia *Pooideae*, principalmente *Lolium perenne* y la familia *Chloroideae*, sobre todo *Cynodon/Dactylon*.<sup>19</sup> En nuestro estudio obtuvimos resultados semejantes, pues *Cynodon dactylon* (*Bermuda, Capriola*) y *Lolium Perenne* (*Pasto inglés*) fueron los pólenes de pasto con mayor prevalencia, asimismo encontramos mayor inclinación hacia la sensibilización a gramíneas en pacientes pediátricos, especialmente en el grupo preescolar.

**Cuadro 1.** Prevalencia de sensibilización a aeroalérgenos según el grupo de edad en pacientes con rinitis alérgica

| Alérgeno  | Preescolar<br>21.2%<br>(n = 209) | Escolar<br>24%<br>(n = 236) | Adolescente<br>10.5%<br>(n = 104) | Adulto<br>44.1%<br>(n = 434) |
|---|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| <b>Pastos y malezas</b>                             |                                  |                             |                                   |                              |
| <i>Cynodon dactylon</i> (Bermuda, capriola)         | 14.8%                            | 12.7%                       | 17.3%                             | 17.5%                        |
| <i>Lolium Perenne</i> (pasto inglés)                | 9.6%                             | 14.0%                       | 17.3%                             | 16.8%                        |
| <i>Triticum sativum</i> (trigo)                     | 2.4%                             | 5.9%                        | 5.8%                              | 9.9%                         |
| <i>Phleum pratense</i> (timothy)                    | 6.7%                             | 13.1%                       | 13.5%                             | 17.3%                        |
| <i>Zea Mays</i>                                     | 4.8%                             | 6.4%                        | 9.6%                              | 5.8%                         |
| <i>Poa Pratensis</i>                                | 6.7%                             | 8.1%                        | 9.6%                              | 16.8%                        |
| <i>Paspalum notalum</i>                             | 7.2%                             | 10.6%                       | 15.4%                             | 16.1%                        |
| <i>Sorghum</i> ( <i>Holcus</i> ) - (zacate johnson) | 2.9%                             | 7.2%                        | 11.5%                             | 6.5%                         |
| <b>Árboles</b>                                      |                                  |                             |                                   |                              |
| <i>Cupressus arizónica</i> (ciprés)                 | 8.1%                             | 13.1%                       | 18.3%                             | 33.6%                        |
| <i>Fraxinus excelsior</i> (fresno, ash)             | 9.1%                             | 18.6%                       | 20.2%                             | 25.1%                        |
| <i>Ligustrum vulgare</i> (trueno, privet)           | 3.3%                             | 3.4%                        | 2.9%                              | 6.9%                         |
| <i>Olea europea</i> (olivo)                         | 2.9%                             | 8.1%                        | 6.7%                              | 13.1%                        |
| <i>Quercus robur</i> (roble, encino, oak)           | 3.8%                             | 14.4%                       | 16.3%                             | 22.4%                        |
| <i>Schinus molle</i> (pirul)                        | 0%                               | 0.8%                        | 0%                                | 2.3%                         |
| <i>Alnus spp</i> (abedul)                           | 2.4%                             | 8.9%                        | 10.6%                             | 16.1%                        |
| <i>Populus</i> (álamo)                              | 0.5%                             | 1.3%                        | 1%                                | 3.2%                         |
| <i>Prosopis spp</i> (mezquite)                      | 1.4%                             | 4.7%                        | 7.7%                              | 8.3%                         |
| <i>Eucalyptus spp</i> (eucalipto)                   | 0.5%                             | 0%                          | 0%                                | 1.2%                         |
| <i>Platanus occidentalis</i> (sicomoro)             | 0%                               | 2.1%                        | 4.8%                              | 1.4%                         |
| <b>Plantas</b>                                      |                                  |                             |                                   |                              |
| <i>Rumex sp.</i> (lengua de vaca)                   | 2.4%                             | 4.2%                        | 1%                                | 0.9%                         |
| <i>Cosmos spp</i> (mirasol morado y blanco)         | 0%                               | 4.7%                        | 1%                                | 1.8%                         |
| <i>Helianthus spp</i> (Girasol)                     | 0.5%                             | 4.2%                        | 2.9%                              | 3.2%                         |
| <i>Chenopodium album</i> (Quelite cenizo)           | 5.7%                             | 6.8%                        | 6.7%                              | 3.5%                         |
| <i>Salsola pestifer</i> (Rodadora, Maromero)        | 4.8%                             | 8.9%                        | 4.8%                              | 4.4%                         |
| <b>Ácaros de polvo</b>                              |                                  |                             |                                   |                              |
| <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>               | 51.7%                            | 69.5%                       | 58.7%                             | 58.1%                        |
| <i>Dermatophagoides farinae</i>                     | 38.3%                            | 54.2%                       | 46.2%                             | 43.5%                        |
| <b>Insectos</b>                                     |                                  |                             |                                   |                              |
| <i>Cucaracha</i>                                    | 2.4%                             | 8.9%                        | 5.8%                              | 15.4%                        |
| <i>Culex</i> (mosquito)                             | 7.2%                             | 14.4%                       | 5.8%                              | 12.9%                        |
| <i>Hormiga</i>                                      | 0.5%                             | 1.3%                        | 1%                                | 0.5%                         |
| <i>Abeja</i>  | 0%                               | 1.3%                        | 0%                                | 0.5%                         |
| <i>Avispa</i>                                       | 0%                               | 1.3%                        | 1%                                | 2.1%                         |
| <b>Hongos</b>                                       |                                  |                             |                                   |                              |
| <i>Alternaria alternata</i>                         | 7.7%                             | 6.8%                        | 2.9%                              | 5.3%                         |
| <i>Penicillium notatum</i>                          | 2.4%                             | 1.3%                        | 0%                                | 1.8%                         |
| <i>Aspergillus fumigatus</i>                        | 1.0%                             | 2.1%                        | 2.9%                              | 0.9%                         |
| <b>Animales</b>                                     |                                  |                             |                                   |                              |
| Perro   | 7.2%                             | 17.4%                       | 21.2%                             | 30.9%                        |
| Gato  | 8.1%                             | 24.2%                       | 32.7%                             | 34.3%                        |
| Conejo  | 1.4%                             | 3.8%                        | 1.9%                              | 2.8%                         |
| Mezcla de plumas                                    | 0.5%                             | 1.3%                        | 1.0%                              | 2.3%                         |
| Caballo   | 1.4%                             | 3.0%                        | 0%                                | 0.2%                         |
| Ganado  | 0%                               | 0.4%                        | 0%                                | 0.2%                         |
| Cabra   | 0%                               | 0%                          | 1%                                | 0.5%                         |
| <b>Inhalables</b>                                   |                                  |                             |                                   |                              |
| Látex   | 0%                               | 0.4%                        | 1.0%                              | 0.5%                         |
| Polvo casero  | 2.4%                             | 8.9%                        | 6.7%                              | 10.8%                        |
| Lana  | 0%                               | 0%                          | 0%                                | 0%                           |
| <b>Colorante</b>                                    |                                  |                             |                                   |                              |
| Tartrazina (colorante)                              | 0%                               | 0%                          | 0%                                | 0%                           |





**Figura 1.** Frecuencia de sensibilización a aeroalérgenos en pacientes con rinitis alérgica.

La relación del género en la prevalencia de rinitis alérgica aún no es clara;<sup>20</sup> sin embargo, la revisión sistemática y metaanálisis de Mariona-Pinart y su grupo identificó un predominio de hombres con rinitis alérgica en la infancia, que cambió hacia un predominio mujeres durante la adolescencia, y en la edad adulta observaron una prevalencia bastante equilibrada entre ambos géneros.<sup>21</sup> Similar a estos datos, encontramos que la enfermedad mostró una mayor incidencia durante la infancia en pacientes del género masculino, mientras que en la edad adulta predominó en el femenino.

## CONCLUSIÓN

En la cohorte estudiada existe elevada prevalencia de rinitis alérgica (64.2%), con mayor incidencia durante la infancia y la edad adulta en hombres y mujeres, respectivamente.

Los ácaros del polvo doméstico *Dermatophagoides mix* (*Pteronyssinus* y *Farinae*) fueron los principales alérgenos. El epitelio animal de gato resultó ser el segundo alérgeno con mayor prevalencia de sensibilización, y la cosensibilización a gato y perro fue alta.

Las especies de polen arbóreo con mayor repercusión fueron: *Cupressus arizónica*, *Fraxinus excelsior* y *Quercus robur* (Roble, Encino, Oak). Por su parte, *Cynodon dactylon* (Bermuda, Capriola) y *Lolium Perenne* (pasto

inglés), constituyeron la principal causa de sensibilización al polen de pastos.

Este estudio es útil para determinar los patrones locales de sensibilización, facilitando la detección a través de pruebas cutáneas para una mejor prescripción del tratamiento específico en pacientes con rinitis alérgica.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a María Aitana Munguía Chumacero por su apoyo en la escritura en inglés.

## Conflicto de intereses

Los autores informan que no existen conflictos de intereses.

## Financiamiento

Los autores no recibieron apoyo financiero para este estudio.

## REFERENCIAS

1. Kliegman RM. Rinitis Alérgica. En: Nelson. Tratado de pediatría. Elsevier España, S.L.U.; 2020; 1: 1179-1185.
2. Mullol J, Valero A. Actualización del manejo de la rinitis alérgica. Guías GEMA y MACVIA-ARIA. Rev Rinol. 2019; 19 (1): 7-18.

3. Lopez Perez G, Díaz-Narváez L. Rinitis alérgica: a propósito de la llegada de la primavera. *Acta Pediatr Mex* 2023; 44 (2): 161-166. doi: 10.18233/apm.v44i2.2646
4. Richard DS, Stephen FK. Pathogenesis of allergic rhinitis (rhinosinusitis). In: UpToDate, Jonathan C (Ed), UpToDate, Waltham, MA. <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-allergic-rhinitis-rhinosinusitis>
5. Richard DS, Stephen FK. Allergic rhinitis: Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis. In: UpToDate, Jonathan C (Ed), UpToDate, Waltham, MA. <https://www.uptodate.com/contents/allergic-rhinitis-clinical-manifestations-epidemiology-and-diagnosis>
6. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152 (S1). doi: 10.1177/0194599814561600
7. Larenas-Linnemann D, Mayorga-Butrón JL, Sánchez-González A, et al. ARIA México 2014. Adaptación de la Guía de Práctica Clínica ARIA 2010 para México. Metodología ADAPTE. *Rev Alerg Mex* 2014; 61: S3-116. doi: 10.29262/ram.v61i0.52
8. Mancilla-Hernández E, Barnica R, González-Solórzano E, et al. Prevalencia de rinitis alérgica y factores asociados en estudiantes mexicanos. Un estudio multicéntrico. *Rev Alerg Mex* 2021; 68 (2): 101-111. doi: 10.29262/ram.v65i2.786
9. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech J, Rodríguez-Pérez N, et al. Guía de diagnóstico de alergia mediada por IgE e inmunoterapia aplicando el método ADAPTE. *Rev Alerg Mex* 2019; 66 (5): 1-105. doi: 10.29262/ram.v66i5.631
10. Pokharel M, Shrestha BL, Karn D, et al. Prevalence of Aeroallergens in Allergic Rhinitis in a Tertiary Care Hospital. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2020; 58 (231): 866-870. doi: 10.31729/jnma.5218
11. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J* 2020; 13 (2): 100080. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100080
12. Katel P, Pinkaew B, Talek K, Tantilipikorn P. Pattern of Aeroallergen Sensitization and Quality of Life in Adult Thai Patients With Allergic Rhinitis. *Front Allergy* 2021; 2. doi: 10.3389/falgy.2021.695055
13. Santana C, Rivas C, García ME. Aeroalérgenos: pólenes, ácaros, hongos, animales y otros. Medidas de evitación. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 2: 65-85.
14. Suárez-Gutiérrez M, Macías-Garza JE, López-Ortiz DJ, et al. Sensibilización a aeroalérgenos en pacientes con rinitis alérgica en Aguascalientes, México. *Rev Alerg Mex* 2020; 66 (4): 388-393. doi: 10.29262/ram.v66i4.634
15. Larenas-Linnemann D, Michels A, Dinger H, et al. Allergen sensitization linked to climate and age, not to intermittent-persistent rhinitis in a cross-sectional cohort study in the (sub) tropics. *Clin Transl Allergy* 2014; 4: 20. doi: 10.1186/2045-7022-4-20
16. Climatología. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). <https://www.inegi.org.mx/temas/climatologia/>. Consultado el 26 de enero de 2024.
17. Sánchez J, Diez LS, Cardona R. Frecuencia de sensibilización a animales en un área tropical. *Rev Alerg Mex* 2014; 61 (2): 81-89. doi: 10.29262/ram.v61i2.30
18. Soto AS, Partida GA, Romero PMS, et al. Análisis descriptivo de la sensibilización a alérgenos en una población pediátrica. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2015; 24 (2): 40-53.
19. Gaspar-López A, López-Rocha EG, Rodríguez-Mireles KA, et al. Prevalencia de polinosis en pacientes con asma, rinitis y conjuntivitis alérgicas en la zona sur del Distrito Federal, 2007-2013. *Rev Alerg Mex* 2014; 61 (3): 147-152. doi: 10.29262/ram.v61i3.39
20. González-Mendoza T, Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR et al. La prevalencia de rinitis alérgica y dermatitis atópica en adolescentes tardíos difiere de acuerdo con el sexo. *Rev Alerg Mex* 2019; 66 (2): 147. doi: 10.29262/ram.v66i2.521
21. Pinart M, Keller T, Reich A et al. Sex-Related Allergic Rhinitis Prevalence Switch from Childhood to Adulthood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 172 (4): 224-235. doi: 10.1159/000464324

# Prevalencia de rinitis alérgica en niños de 6 a 10 años atendidos en el servicio de Alergia

## Prevalence of allergic rhinitis in children aged 6 to 10 years treated in the Allergy service.

Carlos Agustín León-Cortés,<sup>1</sup> Eric Martínez-Infante,<sup>2</sup> Rodolfo Francisco García-Caballero,<sup>3</sup> Liliana Galicia-Rodríguez,<sup>4</sup> Enrique Villarreal-Ríos,<sup>4</sup> Jesús Elizarrarás-Rivas<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Residencia de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Oaxaca, Oaxaca.

<sup>2</sup>Servicio de Alergia, Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Oaxaca, Oaxaca.

<sup>3</sup>Consulta de Alergología, Clínica Sānātum, Oaxaca, Oaxaca.

<sup>4</sup>Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Querétaro. Instituto Mexicano del Seguro Social.

<sup>5</sup>Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Oaxaca, Oaxaca. Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca.

### Correspondencia

Liliana Galicia Rodríguez  
lilianagalicia@hotmail.com

**Recibido:** 13-07-2024

**Aprobado:** 13-10-2024

**Publicado:** 30-03-2025

<https://doi.org/10.29262/ram.v72i1.1426>

### ORCID

Carlos Agustín León Cortés

0000-0001-9489-3150

Eric Martínez Infante

0000-0002-4543-0755

Rodolfo Francisco García Caballero

0009-0005-8556-1628

Liliana Galicia Rodríguez

0000-0001-5140-8434

Enrique Villarreal Ríos

0000-0002-5455-2383

Jesús Elizarrarás Rivas

0000-0003-3416-0267

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de rinitis alérgica en niños escolares.

**Métodos:** Estudio transversal y descriptivo, llevado a cabo en niños de 6 a 10 años, a quienes se efectuaron pruebas cutáneas (ácaros, pólenes, hongos, cucaracha, pelo de perro y gato). El diagnóstico de rinitis alérgica se estableció con base en la prueba recomendada por la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) y el American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) para alergia mediada por IgE alérgica específica. El análisis estadístico incluyó intervalo de confianza para promedios y porcentajes.

**Resultados:** Se registraron 992 pacientes. La prevalencia de rinitis alérgica fue del 15.7% (IC95%: 13.4-18.0), el síntoma más predominante fue rinorrea hialina en 94.7% (IC95%: 91.4-94.6), y los principales alérgenos: ácaros del polvo 60.4% (IC95%: 52.7-68.1) y pólenes 59.3% (IC95%: 51.6-67.0).

**Conclusión:** La prevalencia de rinitis alérgica en niños escolares, diagnosticados mediante pruebas cutáneas, fue del 15.7%, principalmente en varones (63.1%).

**Palabras clave:** Rinitis alérgica; Pruebas cutáneas; Prevalencia; IgE alérgica específica; Rinorrea hialina; Ácaros del polvo; Pólenes.

### Abstract

**Objective:** Determine the prevalence of allergic rhinitis in school children.

**Methods:** Cross-sectional, descriptive study in children from 6 to 10 years old. Those who underwent skin testing (mites, pollens, fungi, cockroach, dog and cat hair) were included. The diagnosis of allergic rhinitis was made based on the test recommended by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) and the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) for the diagnosis of allergy mediated by allergen-specific IgE. The statistical analysis included confidence interval for averages and percentages.

**Results:** In the 992 patients, the prevalence of allergic rhinitis was 15.7% (95% CI: 13.4-18.0), the predominant symptom was hyaline rhinorrhea in 94.7% (95% CI: 91.4-94.6), the main allergen was dust mites 60.4% (95% CI: 52.7-68.1) and pollen 59.3% (95% CI: 51.6-67.0).

**Conclusion:** The prevalence of allergic rhinitis in school children with positive skin tests is 15.7%, with a predominance of males with 63.1%.

**Keywords:** Allergic rhinitis; Skin test; Prevalence; Allergen-specific IgE; Hyaline rhinorrhea; Dust. Mites; Pollen.

## ANTECEDENTES

En los últimos años se incrementado la prevalencia de enfermedades alérgicas en niños, y actualmente supone una causa frecuente de consulta en los diferentes niveles de atención médica.<sup>1</sup> La rinitis alérgica representa una de las enfermedades más prevalentes en todo el mundo y persiste a lo largo de la vida.<sup>1,2,3,4</sup> Los errores en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas, específicamente en rinitis alérgica, llevan a que muchos de los niños se sometan a dietas y tratamientos que pueden alterar el crecimiento y desarrollo normal,<sup>4</sup> con implicaciones sociales, físicas y económicas;<sup>2,11</sup> contribuye al tiempo perdido o improductivo en el trabajo,<sup>5</sup> bajo rendimiento escolar y problemas de sueño, de ahí que se considere un problema de salud pública.<sup>6-8</sup>

La edad preescolar y escolar constituyen periodos decisivos en los que las enfermedades alérgicas se definen como tal, en ocasiones hay remisión de los síntomas sugerentes, lo que resulta difícil predecir la persistencia o desaparición.<sup>6,7</sup> Por ello es importante considerar la sensibilización alérgica como complejización diagnóstica.<sup>7</sup>

Las pruebas cutáneas representan el método de referencia para el diagnóstico de enfermedades alérgicas.<sup>12-15</sup> La prueba por punción cutánea confirma la sensibilización a un alérgeno específico, y debe interpretarse con base en la historia clínica y los síntomas del paciente, tienen alta sensibilidad y especificidad (70-95 y 80-97% respectivamente).<sup>16-19</sup> Los alérgenos más frecuentes en México son los ácaros del polvo (alérgeno con mayor positividad), pólenes, epitelios de perro y gato, malezas y hongos.<sup>14,20</sup>

De acuerdo con la bibliografía, la rinitis alérgica afecta del 10 al 40% de la población mundial, y la prevalencia se ha incrementado en niños (2-25%) y adultos (40%).<sup>2,8</sup> La prevalencia promedio global en niños es del 12.9%,<sup>11</sup> en Latinoamérica supone el 14.6%,<sup>11,12</sup> con diferencias en adolescentes (13-14 años) en distintos países (Argentina 20.5%, Brasil 10.7%, Chile 16%, Paraguay 16.2% y Uruguay 34.2%). En México la prevalencia en niños varía del 3.6 al 12%; en la zona del Bajío se reporta del 5.4%,<sup>11</sup> en Morelos 11.94%<sup>12</sup>, y en el centro del país se ha reportado mayor del 10%

(Puebla 15%<sup>21</sup>), en otros grupos de edad (12 a 24 años) se tienen los siguientes datos: Tlaxcala 12%, Hidalgo 16%, y en la zona norte de México (Mexicali, Monterrey y Tijuana 24%).<sup>14-22</sup>

Hasta el momento no existen estudio en Oaxaca que evalúan la prevalencia, características sociodemográficas y clínicas de la rinitis alérgica en niños de 6 a 10 años, por lo que el objetivo de este estudio fue: determinar la prevalencia de rinitis alérgica en niños escolares.

## MÉTODOS

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, llevado a cabo en niños de 6 a 10 años, atendidos en la Consulta externa de Alergología, de un hospital general de zona de la ciudad de Oaxaca, perteneciente al sistema de seguridad social, entre enero y diciembre de 2022.

Se incluyeron pacientes pediátricos en edad escolar, a quienes se efectuaron pruebas cutáneas para alérgenos (ácaros, pólenes, hongos, cucaracha, pelo de perro y gato), con datos clínicos de rinitis alérgica.

El tamaño de la muestra se calculó con base en la fórmula de porcentajes para poblaciones infinitas, con un nivel de confianza del 95% para una zona de rechazo de hipótesis nula ( $Z$  alfa = 1.64), poder de la prueba de 80% ( $Z$  beta = 0.84), asumiendo que la prevalencia de rinitis alérgica en niños de 6 a 10 años fue de 12% ( $p = 0.12$ ), con margen de error del 3% ( $d = 0.03$ ). El tamaño de muestra calculado fue 721; no obstante, se trabajó con el tamaño de muestra disponible ( $n = 992$ ).

No se utilizó técnica muestral porque se estudiaron todos los pacientes atendidos en el servicio de Alergología de entre 6 a 10 años de edad.

Se estudiaron las características sociodemográficas (edad, sexo, antecedentes familiares de atopia, antecedentes de tratamiento previo) y clínicas (obstrucción nasal, rinorrea, prurito y estornudos), y la determinación de IgE y pruebas cutáneas.

El diagnóstico de rinitis alérgica se estableció con base en la prueba recomendada por la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) y el

American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) para alergia mediada por IgE alérgeno específica, con extractos de peso-volumen (concentración 1:20). La prueba se practicó en la cara volar del antebrazo, o de manera alternativa en la región infraescapular de la espalda. El sitio de prueba se marcó con un bolígrafo a una distancia de 2 cm entre una marca y otra para evitar falsos positivos; se colocó una gota del extracto del alérgeno con una pipeta en cada marca. Posteriormente, con una lanceta de metal desechable se realizó una ligera punción epicutánea en un ángulo de 45° en la capa epitelial evitando producir sangrado. Se utilizó solución salina normal e histamina como controles negativo y positivo, respectivamente. Las lecturas se efectuaron luego de 15 minutos, en las que se registró el tamaño de las ronchas; se consideró prueba positiva cuando apareció una erupción de más de 3 mm respecto del control negativo.<sup>23-29</sup>

El análisis estadístico incluyó promedios e intervalo de confianza para promedios, y porcentajes e intervalo de confianza para porcentajes.

### Responsabilidades éticas

El protocolo de investigación se registró ante el comité local de investigación y ética. Se contó con la aprobación del comité de ética e investigación de la institución y se le otorgó el registro número R-2023-2001-050.

## RESULTADOS

Se incluyeron 992 pacientes de 6 a 10 años: 187 con diagnóstico de rinitis, y de éstos 156 resultaron positivos a las pruebas cutáneas. La prevalencia fue del 15.7% (IC95%: 13.4-18). El promedio de edad fue de 8.01 años (IC95%: 7.91-8.11), con mayor cantidad de hombres 63.1% (IC95%: 60.1-66.1) que mujeres 36.9% (IC95%: 33.9-39.9).

El síntoma con mayor prevalencia fue la rinorrea con 94.7% (IC95%: 93.3-96.1), seguido de los estornudos 93% (IC95%: 91.4-94.6), obstrucción nasal 88.8% (IC95%: 86.8-90.8) y prurito 86.1% (IC95%: 83.9-88.3). El 95.2% (IC95%: 93.9-96.5) recibía tratamiento y el 13.2% (IC95%: 11.1-15.3) tenía antecedente familiar de atopia. **Cuadro 1**

La prevalencia de pruebas cutáneas positivas fue del 15.7% (IC95%: 13.4-18) y la IgE del 10.8% (IC95%: 8.9-12.7). **Cuadro 2**

Los varones registraron mayor cantidad de pruebas cutáneas positivas 65.4% (IC95%: 57.8-72.9); el promedio de edad en este caso fue de 7.94 años (IC 95%: 7.70-8.18).

Los alérgenos con mayor prevalencia fueron los ácaros del polvo 60.4% (IC95%: 52.7-68.1), principal-

**Cuadro 1.** Características clínicas de rinitis alérgica y antecedentes de atopia

| Características  | Frecuencia | Porcentaje<br>(n = 992) | IC95%    |          |
|--|------------|-------------------------|----------|----------|
|  |            |                         | Inferior | Superior |
| <b>Características clínicas de rinitis alérgica</b>          |            |                         |          |          |
| Obstrucción nasal  | 880        | 88.8                    | 86.8     | 90.8     |
| Rinorrea   | 939        | 94.7                    | 93.3     | 96.1     |
| Prurito  | 854        | 86.1                    | 83.9     | 88.3     |
| Estornudos   | 922        | 93.0                    | 91.4     | 94.6     |
| <b>Tratamiento previo al diagnóstico de rinitis alérgica</b> |            |                         |          |          |
| Positiva   | 944        | 95.2                    | 93.9     | 96.5     |
| <b>Antecedentes familiares de atopia</b>                     |            |                         |          |          |
| Positiva   | 131        | 13.2                    | 11.1     | 15.3     |

mente *Dermatophagoides pteronyssinus* con 53.8% (IC95%: 46.0-61.6) y *Dermatophagoides farinae* 43.2% (IC95%: 35.5-50.9); seguido de los pólenes con 59.3% (IC95%: 51.6-67.0): de árboles los más frecuentes fueron *Quercus ilex* 45.5% (IC 95% 37.7-53.3), *Prosopisspp* 28.5% (IC95%: 21.4-35.6) y *Fraxinus americana* 25.7% (IC95%: 18.9-32.5); pólenes de pastos, principalmente *Cynodon dactylon* 14.7% (IC95%: 9.2-20.2), *Chenopodium álbum* y *Lolium perenne*, ambos con 11% (IC95%: 6.1-15.9), y *Atriplex bacteosa* con 10.1% (IC95%: 5.4-14.8); epitelio de perro y gato 17.6% (IC95%: 11.6-23.6), hongos 12.8% (IC95%: 7.6-18.0) y cucaracha 6.9% (IC95%: 2.9-10.9). **Cuadro 3**

**Cuadro 2.** Resultados de las pruebas diagnósticas para rinitis alérgica

| Pruebas diagnósticas     | Frecuencias | Porcentaje (n = 992) | IC95%    |          |
|--------------------------|-------------|----------------------|----------|----------|
|                          |             |                      | Inferior | Superior |
| <b>Pruebas cutáneas</b>  |             |                      |          |          |
| Positivo                 | 156         | 15.7                 | 13.4     | 18.0     |
| <b>Inmunoglobulina E</b> |             |                      |          |          |
| Positiva                 | 107         | 10.8                 | 8.9      | 12.7     |

Se reportaron combinaciones de alérgenos (dos o más positivos), con una prevalencia de dos alérgenos del 6.9% (IC95: 5.3-8.5), uno con 5.8% (IC95%: 4.3-7.3), tres con 2.3% (IC95%: 1.4-3.2) y ninguno con 84.3% (IC95: 82-86.6). **Cuadro 4**

La combinación de alérgenos más frecuente fue polen y ácaros con 7.6% (IC95%: 6.0-9.2), seguida ácaros y epitelio de perro-gato con 2.8% (IC95%: 1.8-2.4).

#### Cuadro 5

## DISCUSIÓN

Se estimó una prevalencia de rinitis alérgica en niños escolares con pruebas cutáneas positivas del 15.7%, resultado similar al de algunos estados de la zona centro de México (Hidalgo 16%, Cuernavaca, Morelos 11.94%, Puebla 15% y Tlaxcala 12%),<sup>14,16,21</sup> y muy superior a la zona del Bajío (5.4%),<sup>11</sup> e inferior a la zona norte, incluso con porcentaje del 24%.<sup>17,18</sup> En estas regiones, para la determinación de la prevalencia se aplicaron cuestionarios de síntomas, pero no se realizó la confirmación diagnóstica por pruebas cutáneas (método de referencia para padecimientos alérgicos). La rinitis alérgica se relaciona con alta frecuencia de

**Cuadro 3.** Pruebas cutáneas positivas por grupo de alérgenos

| Alérgenos                             | Frecuencias | Porcentaje (n = 157) | IC95%    |          |
|---------------------------------------|-------------|----------------------|----------|----------|
|                                       |             |                      | Inferior | Superior |
| <b>Ácaros del polvo</b>               | 95          | 60.4                 | 52.7     | 68.1     |
| <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> | 84          | 53.8                 | 46.0     | 61.6     |
| <i>Dermatophagoides farinae</i>       | 68          | 43.2                 | 35.5     | 50.9     |
| <b>Pólenes</b>                        | 93          | 59.3                 | 51.6     | 67.0     |
| <i>Quercus ilex</i>                   | 71          | 45.5                 | 37.7     | 53.3     |
| <i>Prosopisspp</i>                    | 45          | 28.5                 | 21.4     | 35.6     |
| <i>Fraxinus americana</i>             | 40          | 25.7                 | 18.9     | 32.5     |
| <i>Cynodon dactylon</i>               | 23          | 14.7                 | 9.2      | 20.2     |
| <i>Chenopodium álbum</i>              | 17          | 11.0                 | 6.1      | 15.9     |
| <i>Lolium perenne</i>                 | 17          | 11.0                 | 6.1      | 15.9     |
| <i>Atriplex bacteosa</i> ambos        | 16          | 10.1                 | 5.4      | 14.8     |
| <b>Perro/gato</b>                     | 28          | 17.6                 | 11.6     | 23.6     |
| <b>Hongos</b>                         | 20          | 12.8                 | 7.6      | 18.0     |
| <b>Cucaracha</b>                      | 11          | 6.9                  | 2.9      | 10.9     |

**Cuadro 4.** Prevalencia de alérgenos positivos en los pacientes del estudio

| Cantidad de alérgenos | Frecuencias | Porcentaje (n = 992) | IC95%    |          |
|-----------------------|-------------|----------------------|----------|----------|
|                       |             |                      | Inferior | Superior |
| 0                     | 836         | 84.3                 | 82.0     | 86.6     |
| 1                     | 58          | 5.8                  | 4.3      | 7.3      |
| 2                     | 68          | 6.9                  | 5.3      | 8.5      |
| 3                     | 23          | 2.3                  | 1.4      | 3.2      |
| 4                     | 7           | 0.7                  | 0.2      | 1.2      |

**Cuadro 5.** Combinación de alérgenos positivos en los pacientes del estudio

| Combinaciones de alérgenos | Frecuencias | Porcentaje (n = 992) | IC95%    |          |
|----------------------------|-------------|----------------------|----------|----------|
|                            |             |                      | Inferior | Superior |
| Polen/Acaro                | 75          | 7.6                  | 6.0      | 9.2      |
| Acaro/Perro-gato           | 28          | 2.8                  | 1.8      | 2.4      |
| Polen/Perro-gato           | 20          | 2.0                  | 1.1      | 2.9      |
| Polen/Hongos               | 18          | 1.8                  | 1.0      | 2.6      |
| Acaro/Hongo                | 18          | 1.8                  | 1.0      | 2.6      |
| Perro/Cucaracha            | 9           | 0.9                  | 0.3      | 1.5      |
| Acaro/Cucaracha            | 5           | 0.5                  | 0.1      | 0.9      |
| Hongo/Perro-gato           | 5           | 0.5                  | 0.1      | 0.9      |
| Hongo/Cucaracha            | 2           | 0.2                  | 0.1      | 0.5      |
| Perro-gato/Cucaracha       | 2           | 0.2                  | 0.1      | 0.5      |

sensibilización a aeroalérgenos (ácaros y pólenes), por lo que importante entender su fisiopatología.<sup>11</sup> Se conoce que no solo se encuentran implicados los factores genéticos en el origen de la alergia sino también la diversidad de la flora que existe en México; por tanto, es importante la aplicación de pruebas cutáneas para confirmar el diagnóstico, y con base en el resultado establecer el tratamiento especializado, evitando de esta manera sobre medicar a los pacientes pediátricos con tratamientos sintomáticos. Las diferencias en los valores de prevalencia pueden explicarse por la contaminación ambiental, los cambios climáticos, la urbanización<sup>11,14,15</sup> y los métodos diagnósticos, pues en este trabajo se realizó confirmación por pruebas cutáneas, tal como lo señalan las guías internacionales.

La rinitis alérgica se manifiesta con síntomas similares a los de diferentes alteraciones y puede confundirse

con alguna infección viral (resfriado común) o sinusitis crónica.<sup>15</sup> Respecto de los síntomas, la rinorrea fue el más frecuente, seguido de los estornudos, obstrucción nasal y prurito, datos similares a los reportados en estudios en las población escolar: cuadros catarrales (rinorrea) en el 100%, congestión nasal en 89.8%, estornudos en 67.5%, y prurito en 64.7%), incluso se informa que la prevalencia de síntomas en general fue superior a la prevalencia de rinitis alérgica (11.94%), lo que sugiere que los síntomas de rinitis son más altos respecto al diagnóstico de rinitis alérgica, y en la mayoría de los casos suele ser parte de patologías de rinitis no alérgicas o procesos infecciosos respiratorios virales. Con estos datos, es importante documentar la sensibilización a aeroalérgenos en los pacientes con sospecha de rinitis alérgica.

Conocer los alérgenos que participan en la fisiopatología de la rinitis alérgica es primordial, pues permite establecer medidas de prevención y estrategias terapéuticas, por ejemplo: la inmunoterapia específica. La Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI) reporta que los alérgenos más frecuentes son los ácaros del polvo y pólenes en las regiones tropicales y subtropicales de América Latina.<sup>30</sup> En México se reportan, principalmente, ácaros de polvo polen y extractos de hongos. Similar a lo encontrado en Oaxaca, el aeroalérgeno más frecuente es el ácaro del polvo, seguido de los pólenes, epitelio de perro y gato. Comparado con otras regiones del México, se han entrado resultados son similares: en Guadalajara es más prevalente el acaro del polvo, al igual que en Culiacán, a diferencia de Aguascalientes en donde son más prevalentes los pólenes y ácaros del polvo. Es relación (ácaros del polvo y pólenes) se ha encontrado en la mayoría de la población escolar oaxaqueña. Los perfiles de sensibilización se asocian con las diferentes zonas climáticas del país, y su variedad puede explicarse por la humedad, temperatura y exposición a estímulos ambientales en las diferentes regiones.

Acerca de los datos sociodemográficos, hubo mayor predominio de hombres que mujeres, lo que concuerda con lo encontrado en la mayor parte de la bibliografía nacional e internacional. La edad promedio de 8.01 años es similar a lo reportado en Cuernavaca, Morelos, en donde el grupo de 6 y 7 años mostró mayor prevalencia.<sup>12</sup> En cuanto a los factores de riesgo,

un porcentaje elevado de pacientes recibía tratamiento sintomático previos y tenía antecedente familiar de enfermedades alérgicas, lo que tiene gran peso, porque si la madre es alérgica, existe 60% de probabilidades de que los hijos lo sean, en cambio si el padre es alérgico disminuye la probabilidad a 40%; en cambio, si ambos padres son alérgicos se incrementa incluso un 70%.

## CONCLUSIÓN

En Oaxaca la prevalencia de rinitis alérgica en niños escolares con pruebas cutáneas positivas es del 15.7%, por lo que se afirma que el diagnóstico de alergia se establece con la historia clínica y los síntomas desencadenados por la exposición a los alérgenos, además de la positividad a pruebas cutáneas.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiamiento

El proyecto no recibió financiamiento para ejecutarse.

## REFERENCIAS

1. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6 (1). doi: 10.1038/s41572-020-00227-0
2. Brozek 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. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol Int* 2020; 69 (3): 331-345. doi: 10.1016/j.alit.2020.04.001
4. Urrutia-Pereira M, Fernandez C, Valentin-Rostan M, et al. Conocimiento de médicos de atención primaria sobre Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma (ARIA): estudio piloto comparativo Brasil, Paraguay, Uruguay. *Rev Alerg Mex* 2018; 65 (4): 321. doi: 10.29262/ram.v65i4.525
5. Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, et al. Impact of rhinitis on work productivity: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 6 (4): 1274-1286.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.002
6. Castillo-Vizuet JA, Sastre J, del Cuvillo Bernal A, et al. Rinitis, poliposis nasal y su relación con el asma. *Arch Bronconeumol* 2019; 55 (3): 146-155. doi: 10.1016/j.arbres.2018.09.001
7. López García AI, Sacre Hazouri JA, Stone Aguilar H. Rinitis alérgica. En: *Alergia, Asma e Inmunología Clínica en Pediatría*. 2ª ed. Nieto Editores; 2019: 95.
8. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy* 2012; 68 (1): 1-7. doi: 10.1111/all.12040
9. Muñoz Lopez F. Rinoconjuntivitis alérgica. *Pediatr Integral* 2013; 17 (8): 564-573.
10. Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N, Landi M, et al. NASAL cytology: practical aspects and clinical relevance. *Clin Amp Exp Allergy* 2016; 46 (6): 785-792. doi: 10.1111/cea.12730
11. Ramírez-Soto M, Bedolla-Barajas M, González-Mendoza T. Prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños escolares en el Bajío de México. *Rev Alerg Mex* 2018; 65 (4): 372. doi: 10.29262/ram.v65i4.527
12. Mancilla-Hernández E, González-Solórzano EV, Medina-Ávalos MA, Barnica-Alvarado RH. Prevalencia de rinitis alérgica y de sus síntomas en la población escolar de Cuernavaca, Morelos, México. *Rev Alerg Mex* 2017; 64 (3): 243. doi: 10.29262/ram.v64i3.221
13. Asher MI, Stewart AW, Wong G, Strachan DP, et al. Change-over time in the relationship between symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: A global perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Allergol Immunopathol* 2012; 40 (5): 267-274. doi: 10.1016/j.aller.2011.11.004
14. Suárez-Gutiérrez M, Macías-Garza JE, López-Ortiz DJ, Fuentes B, et al. Sensibilización a aeroalérgenos en pacientes con rinitis alérgica en Aguascalientes, México. *Rev Alerg Mex* 2020; 66 (4): 388. doi: 10.29262/ram.v66i4.634
15. Vázquez D, Medina I, Logusso G, Arias S, et al. Cross-sectional survey about the prevalence of allergic rhinitis in Argentina: Study PARA. *Rev Alerg Mex* 2019; 66 (1): 55. doi: 10.29262/ram.v66i1.543
16. Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos MA, Barnica-Alvarado RH, Soto-Candía D, et al. Prevalencia de rinitis alérgica en poblaciones de varios estados de México. *Rev Alerg Mex*. 2015; 62 (3): 196-201. doi: 10.29262/ram.v62i3.107
17. Cisneros Péres V, Alvarado Esquivel C. Prevalence of allergic rhinitis in Durango, Mexico. *Rev Alerg Mex* 2004; 51 (2): 49-53.
18. González-Díaz SN, Del Río-Navarro BE, Pietropaolo-Cienfuegos DR, et al. Factors associated with allergic rhinitis in children and adolescents from northern Mexico: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase IIIB. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31 (4): 53-62. doi: 10.2500/aap.2010.31.3346

19. Del Rio-Navarro BE, Luna-Pech JA, Berger A. Factors associated with allergic rhinitis in children from northern Mexico City. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17 (2): 77-84..
20. López-Pérez G, Morfín-Maciél BM, Huerta-López J, et al. Risk factors related to allergic diseases at Mexico City. *Rev Alerg Mex* 2010; 57 (1): 18-25.
21. Mancilla-Hernández E, González-Solórzano EV. Prevalencia de rinitis alérgica y los síntomas como indicadores de riesgo en escolares de la sierra norte de Puebla. *Rev Alerg Mex* 2018; 65 (2): 140. doi: 10.29262/ram.v65i2.330.
22. Rodríguez-Galván YE, Ramos-García BD, Ramos-López JD. Prevalencia de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica en niños escolares de la zona centro en el estado de San Luis Potosí. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2021; 30 (2): 43-49. doi: 10.35366/101641
23. Vázquez D, Onetti CI, Parisi CA, et al. Tratamiento de la rinitis alérgica en pediatría en Argentina. Documento de actualización. *Rev Alerg Mex* 2020; 67: S1-S28. doi: 10.29262/ram.v67i0.649
24. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin pricktests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2011; 67 (1): 18-24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x
25. Patel G, Saltoun C. Skin testing in allergy. *Allergy Asthma Proc* 2019; 40 (6): 366-368. doi: 10.2500/aap.2019.40.4248.
26. Larenas-Linnemann D, Michels A, Dinger H, et al. Allergen sensitization linked to climate and age, not to intermittent-persistent rhinitis in a cross-sectional cohort study in the (sub)tropics. *Clin Transl Allergy* 2014; 4 (1). doi: 10.1186/2045-7022-4-20
27. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA, Rodríguez-Pérez N et al. GUI-MIT 2019, Guía Mexicana de Inmunoterapia. Guía de diagnóstico de alergia mediada por IgE e inmunoterapia aplicando el método ADAP-TE. *Rev Alerg Mex* 2019; 66: 1-105. doi: 10.29262/ram.v66i5.631
28. Zuberbier T, Lötvall J, Simoons S, Subramanian SV, et al. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA2LEN review. *Allergy* 2014; 69 (10): 1275-1279. doi: 10.1111/all.12470
29. Tomás-Pérez M, González-Cavero L, Dominguez-Ortega J. Estudio de seguridad en inmunoterapia: práctica clínica en consulta de alergia. *Rev Alerg Mex* 2018; 65 (4): 357. doi: 10.29262/ram.v65i4.367
30. Cardona-Villa R, Sánchez A, Larenas-Linnemann D, Járes E, et al. Extractos alérgicos para inmunoterapia en Latinoamérica. *Rev Alerg Mex* 2018; 65 (1): 25. doi: 10.29262/ram.v65i1.287

# Hipersensibilidad retardada frente a patógenos y su relación con el estado nutricional en mujeres adultas mayores

## Delayed hypersensitivity and its relationship with the nutritional status of older adult women.

José Luis Gálvez-Romero,<sup>1</sup> Natali Loranca-González,<sup>1</sup> Ángel Ethian Meraz-Portilla,<sup>1</sup> Gabriela Odette Hernández-Briones,<sup>1</sup> Rosaura Olivos-Rodríguez,<sup>2</sup> Enrique Pérez-Romero<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Investigación.

<sup>2</sup> Servicio de Geriatría.

Hospital Regional ISSSTE Puebla, Puebla, México

### Correspondencia

José Luis Gálvez Romero

dr.galvez.romero@gmail.com

**Recibido:** 02-09-2024

**Aprobado:** 10-10-2024

**Publicado:** 30-03-2025

<https://doi.org/10.29262/ram.v72i1.1436>

### ORCID

José Luis Gálvez Romero

0000-0002-6560-3596

Natali Loranca González

0009-0008-1593-4566

Ángel Ethian Meraz Portilla

0009-0001-2797-1208

Gabriela Odette Hernández Briones

0009-0007-7041-5358

Rosaura Olivos Rodríguez

0009-0008-3192-873X

Enrique Pérez Romero

0009-0007-5408-0295

### Resumen

**Objetivo:** Analizar la relación entre la respuesta inmune celular, medida a través de pruebas intradérmicas de hipersensibilidad retardada, y el estado nutricional en mujeres adultas mayores.

**Métodos:** Estudio observacional, de correlación, efectuado en mujeres adultas mayores, sin evidencia de infección, con edad promedio de  $69.2 \pm 5.9$  años. El estado nutricional se evaluó mediante la escala MNA (Mini Nutritional Assessment), y la respuesta inmune celular *in vivo* a través de pruebas de hipersensibilidad retardada a diversos antígenos microbianos

**Resultados:** Se registraron 36 mujeres adultas mayores. El 83.3% tuvo un estado nutricional normal y 16.7% se presentó riesgo de malnutrición, con una puntuación promedio de la escala MNA de  $25.6 \pm 2.7$ . La prueba de intradermorreacción a las 48 horas, mostró induración mayor de 5 mm en el 58.3% para bacterias Grampositivas, 38.9% para tétanos-difteria y 66.7% para candidina. La respuesta positiva a candidina fue más frecuente en mujeres en riesgo de malnutrición (OR: 1.3; IC<sub>95%</sub>: 1.1 - 1.7;  $p = 0.05$ ). Luego de 96 horas, la induración de candidina mayor de 7 mm mostró un área bajo la curva ROC de 0.75 (IC<sub>95%</sub>: 0.57 - 0.94;  $p = 0.05$ ) para predecir el riesgo de malnutrición.

**Conclusión:** Las mujeres adultas mayores con buen estado nutricional mantienen una respuesta inmune celular adecuada, mientras que las permanecen en riesgo de malnutrición tienen mayor reactividad a la candidina, lo que sugiere una posible alteración inmunológica asociada con malnutrición.

**Palabras clave:** Hipersensibilidad retardada; Mujeres adultas mayores; Escala MNA; Estado nutricional; Malnutrición; Candidina.

### Abstract

**Objective:** To analyze the relationship between cellular immune response, assessed through delayed hypersensitivity intradermal tests, and nutritional status in older adult women.

**Methods:** A correlational observational study was conducted on elderly women, without evidence of infection, with an average age of  $69.2 \pm 5.9$  years. Nutritional status was assessed using the Mini Nutritional Assessment (MNA) scale, and the *in vivo* cell-mediated immune response was measured through delayed hypersensitivity tests to various microbial antigens.

**Results:** A total of 36 older adult women were enrolled in the study. Of these, 83.3% had a normal nutritional status, while 16.7% were at risk of malnutrition, with an average MNA score of  $25.6 \pm 2.7$ . The intradermal reaction test at 48 hours, showed an induration greater than 5 mm in 58.3% for Gram-positive bacteria, 38.9% for tetanus/diphtheria, 66.7% for candidin, and 0% for *Escherichia coli*. A positive response to candidin was more frequent in women at risk of malnutrition (OR: 1.3; CI<sub>95%</sub>: 1.1 - 1.7;  $p = 0.05$ ). After 96 hours, a candidin induration greater than 7 mm showed an area under the ROC curve of 0.75 (CI<sub>95%</sub>: 0.57 - 0.94;  $p = 0.05$ ) for predicting the risk of malnutrition.

**Conclusion:** Older adult women with good nutritional status maintain an adequate cellular immune response, whereas those at risk of malnutrition exhibit greater reactivity to candidin, suggesting a possible immunological alteration associated with malnutrition.

**Keywords:** Delayed hypersensitivity, Elderly women; MNA Scale; Nutritional status; Malnutrition; Candidin.

## ANTECEDENTES

Con el envejecimiento, el sistema inmunológico experimenta cambios adaptativos conocidos como inmunosenescencia. El proceso de adaptación deficiente provoca mayor susceptibilidad a enfermedades infecciosas, autoinmunes, inflamatorias y neoplásicas en los adultos mayores.<sup>1</sup> En algunos casos aparece un estado proinflamatorio, caracterizado por aumento en la producción de citocinas (IL-1, IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$ / $\beta$  y proteína C reactiva), así como disminución en la función de linfocitos T reguladores, T citotóxicos, células Natural Killer, linfocitos T vírgenes y sus receptores. Estos cambios se han denominado por algunos autores como “*inflammaging*”.<sup>2,3</sup>

En los adultos mayores, el hígado, los pulmones, intestinos y, especialmente, la piel, producen citocinas proinflamatorias de manera continua.<sup>4</sup> Dentro de los factores implicados con la senescencia cutánea y el *inflammaging* e encuentran: edad avanzada, tabaquismo, exposición a la luz ultravioleta, contaminación ambiental y estados de malnutrición.<sup>5</sup> Los trastornos nutricionales son comunes en la población adulta mayor; entre el 50 y 80% consumen menos del 75% de las cantidades diarias recomendadas de nutrientes, lo que sugiere que un tercio de las personas mayores de 65 años tiene déficit nutricional.<sup>6</sup>

La hipersensibilidad retardada se ha estudiado en humanos de diferentes edades, y se ha observado que en adultos mayores de 60 años existe una disminución en la respuesta intradérmica, debido al declive de los linfocitos T asociado con la edad y exposición al estrés crónico.<sup>7,8</sup> La deficiente respuesta a diversos antígenos, conocida como anergia, puede detectarse de manera oportuna y, potencialmente, mejorar la tasa de morbilidad y mortalidad.<sup>9</sup> Por lo tanto, es crucial estudiar la interrelación entre vejez, nutrición e inmunidad, ya que estos factores son determinantes para la calidad de vida de los adultos mayores.<sup>10</sup>

El objetivo de este estudio fue: analizar la relación entre la respuesta inmune celular, evaluada a través de pruebas intradérmicas de hipersensibilidad retardada, y el estado nutricional de mujeres adultas mayores.

## MÉTODOS

Estudio observacional, de correlación, efectuado en mujeres adultas mayores jubiladas de un Hospital Regional. Se incluyeron pacientes sin infección activa, previo consentimiento informado. El proyecto fue dictaminado y aprobado por los comités de investigación y ética en investigación del Hospital Regional ISSSTE Puebla y otorgaron número de registro 615.2023.

Se aplicaron pruebas de intradermorreacción en el antebrazo no dominante, con una distancia de 5 cm entre cada uno, utilizando 0.1 mL de:

- 1) **Antígeno de candidina** (Monilia Skin test Antigen): Dilución 1:100 en solución salina al 0.9%.
- 1) **Antígeno de bacterias Gram (+)** [*Staphylococcus aureus* 180 UFC/mL, *Streptococcus pneumoniae* 22.5 UFC/mL, *Klebsiella pneumoniae* 22.5 UFC/mL, *Branhamella catarrhallis* 22.5 UFC/mL, *Haemophilus influenzae* 22.5 UFC/mL] (Alergomex). Dilución 1:10 en solución salina al 0.9%.
- 3) **Antígeno de *Escherichia coli***: Para obtener los antígenos se seleccionaron cepas sensibles a partir de urocultivos. El cultivo se llevó a una concentración de 0.5 McFarland ( $1 \times 10^8$  /mL bacterias). Posteriormente para la aplicación de los antígenos, las bacterias fueron esterilizadas en UV durante 30 min (se confirmó la falta de crecimiento en medio de cultivo), y finalmente para la prueba de intradermorreacción se aplicó una concentración de  $1 \times 10^8$  /mL bacterias.
- 4) **Antígenos de tétanos/difteria**: Dilución 1:10 en solución salina al 0.9%.

La respuesta se midió a las 4, 24, 48, 72 horas, y posteriormente a las 96 hora de la aplicación. La induración se consideró positiva con una medida > 5 mm.

Se utilizaron las escalas: 1) MNA (Mini Nutritional Assessment) para evaluar el estado nutricional,<sup>11</sup> y 2) Lawton-Brody para valoración de la funcionalidad. Se colectaron los datos de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina) a partir del expediente clínico.

Para el análisis estadístico se implementaron coeficientes de correlación  $r$  de Pearson o Rho de Spearman, según la distribución de las variables. Para la predicción de malnutrición se calculó el área bajo la curva ROC, y se consideró estadísticamente significativo el valor de  $p > 0.5$  y  $p < 0.05$ .

### Responsabilidades éticas

Todos los procedimientos realizados durante el desarrollo de esta investigación se realizaron conforme al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, así como la Declaración de Helsinki. El número de aprobación por los comités de investigación, ética en investigación y bioseguridad del Hospital Regional ISSSTE Puebla, fue el **615.2023**.

## RESULTADOS

Se registraron 36 mujeres con promedio de edad de  $69.2 \pm 5.9$  años; el 66.7% tuvo sobrepeso y 27.8% diabetes. El 83.3% mostró un estado nutricional normal y el 16.7% con riesgo de malnutrición. La escala MNA reportó un puntaje de  $25.6 \pm 2.7$  (0 a 29). La induración mayor de 5 mm, posterior a 48 horas de los diferentes antígenos fue: bacterias Gram + 21 (58.3%), tétanos-difteria 14 (38.9%), candidina 24 (66.7%), y *Escherichia coli* 0 (0%; **Cuadro 1**). Luego de 48 horas, excepto de *Escherichia coli*, el promedio de la induración fue mayor de 5 mm. **Cuadro 2**

Respecto de la coexistencia de bacteriuria asintomática, apareció en el 33.3% de las pacientes con riesgo de malnutrición versus 30.8% con estado nutricional normal ( $p = 0.7$ ). La respuesta a candidina fue más frecuente en las mujeres adultas mayores con riesgo de malnutrición (OR: 1.3; IC<sub>95%</sub>: 1.1 - 1.7;  $p = 0.05$ ).

### Cuadro 3

La correlación de induración entre las diferentes mediciones de los mismos antígenos fue: candidina a las 4 h con candidina a las 72 h mostró una correlación moderada: + 0.42 ( $p = 0.01$ ); la induración de bacterias Gram (+) a las 4 h con bacterias Gram + a las 72 h mostró correlación fuerte: + 0.62 ( $p = 0.001$ ); la induración con *E. coli* a las 4 versus 96 h tuvo correlación moderada: + 0.41 ( $p = 0.01$ ), y la induración de tétanos-difteria a las 4 h versus 72 horas reportó correlación

**Cuadro 1.** Comorbilidades, estado nutricional, funcionalidad y respuesta de hipersensibilidad retardada de mujeres adultas mayores

| Variables   | n = 36<br>Frecuencia (%) |
|---|--------------------------|
| Edad en años $\bar{x} \pm DE$                                       | 69.2 $\pm$ 5.9           |
| IMC kg/m <sup>2</sup> $\bar{x} \pm DE$                              | 27.1 $\pm$ 5.3           |
| Sobrepeso y obesidad  | 24 (66.7)                |
| Diabetes Mellitus Tipo 2  | 10 (27.8)                |
| Hipertensión  | 16 (44.4)                |
| Enfermedad tiroidea   | 10 (27.8)                |
| Cardiopatía   | 2 (5.6)                  |
| Estado nutricional  |                          |
| Normal  | 30 (83.3)                |
| Riesgo de malnutrición  | 6 (16.7)                 |
| Funcionalidad   |                          |
| Independencia total   | 36 (100)                 |
| Análisis clínicos   |                          |
| Hemoglobina g/dL $\bar{x} \pm DE$                                   | 13.5 $\pm$ 1.8           |
| Leucocitos 103/ $\mu$ L $\bar{x} \pm DE$                            | 7.2 $\pm$ 0.5            |
| Linfocitos 103/ $\mu$ L $\bar{x} \pm DE$                            | 1.9 $\pm$ 1.0            |
| Neutrófilos 103/ $\mu$ L $\bar{x} \pm DE$                           | 4.3 $\pm$ 1.7            |
| Monocitos 103/ $\mu$ L $\bar{x} \pm DE$                             | 0.5 $\pm$ 0.2            |
| Eosinófilos 103/ $\mu$ L $\bar{x} \pm DE$                           | 0.1 $\pm$ 0.7            |
| Plaquetas 103/ $\mu$ L $\bar{x} \pm DE$                             | 258 $\pm$ 68.2           |
| Glucosa mg/dL $\bar{x} \pm DE$                                      | 122.6 $\pm$ 55.9         |
| Colesterol total mg/dL $\bar{x} \pm DE$                             | 197.0 $\pm$ 30.3         |
| Triglicéridos mg/dL $\bar{x} \pm DE$                                | 141.5 $\pm$ 35.4         |
| Bacteriuria asintomática  | 5 (19.5%)                |
| Respuesta de hipersensibilidad a las 48 h (induración mayor a 5 mm) |                          |
| Bacterias Gram +  | 21 (58.3)                |
| Tétanos/difteria  | 14 (38.9)                |
| Candidina   | 24 (66.7)                |
| <i>Escherichia coli</i>   | -                        |

fuerte: +0.64 ( $p = 0.001$ ). Además, la correlación entre la induración de los diferentes antígenos mostró una correlación débil: +0.39 ( $p = 0.02$ ) de candidina con la induración de bacterias Gram (+), ambas a las 72 horas. **Figura 1**

En cuanto a la correlación entre induración de los diferentes antígenos con el puntaje de nutrición (MNA), se observó que la induración de *Escherichia coli* a las 72 h mostró una correlación moderadamente negativa de -0.5 ( $p = 0.002$ ), mientras que la induración de candidina a las 72 h tuvo un área bajo la curva ROC de 0.75 (IC95%: 0.57 - 0.94;  $p = 0.05$ ) y punto de corte de 7 mm para predecir el riesgo de malnutrición. **Figuras 2 y 3**



**Cuadro 2.** Hipersensibilidad retardada a diversos antígenos microbianos en mujeres adultas mayores

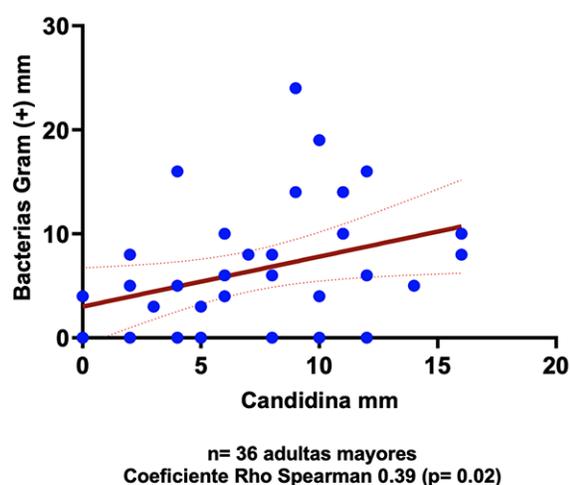
| Antígeno              | 4 h<br>n = 36<br>$\bar{x} \pm DE$ | 24 h<br>n = 36<br>$\bar{x} \pm DE$ | 48 h<br>n = 36<br>$\bar{x} \pm DE$ | 72 h<br>n = 36<br>$\bar{x} \pm DE$ | 96 h<br>n = 36<br>$\bar{x} \pm DE$ |
|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Candidina mm          | 4.2 ± 3.2                         | 7.4 ± 3.6                          | 7.3 ± 4.0                          | 7.1 ± 4.4                          | 4.9 ± 4.4                          |
| Bacterias Gram (+)*mm | 6.6 ± 4.9                         | 11.8 ± 7.9                         | 9.1 ± 7.0                          | 6.4 ± 6.0                          | 3.2 ± 4.9                          |
| Escherichia coli mm   | 0.5 ± 1.1                         | 0.4 ± 1.1                          | 0.3 ± 0.9                          | 0.1 ± 0.7                          | 0.1 ± 0.7                          |
| Tétanos y difteria mm | 4.3 ± 4.0                         | 6.3 ± 4.9                          | 5.4 ± 4.5                          | 4.4 ± 4.1                          | 2.6 ± 3.7                          |

\*Bacterias Gram (+): *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhallis*, *Haemophilus influenzae*.

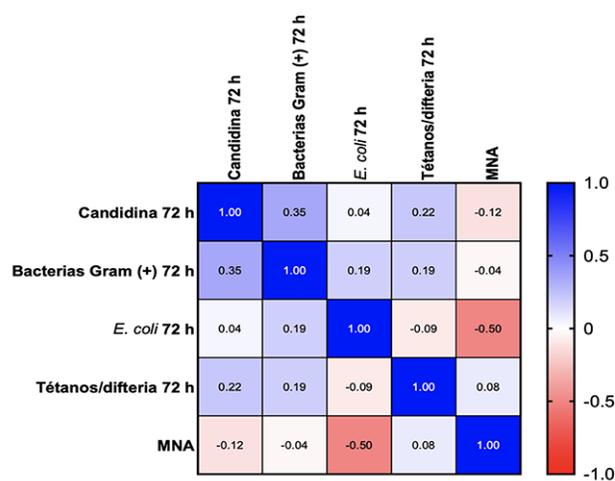
**Cuadro 3.** Respuesta inmune celular in vivo y su relación con malnutrición en mujeres adultas mayores

| Antígeno evaluado       | Nutrición normal<br>n = 30 (%) | Riesgo de malnutrición<br>n = 6 (%) | OR (IC95%)       | * p  |
|-------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|------------------|------|
| <b>Bacterias Gram +</b> |                                |                                     |                  |      |
| Sin respuesta           | 13 (43.3)                      | 2 (33.3)                            | 0.6 (0.1 a 4.1)  | 0.5  |
| Con respuesta           | 17 (56.6)                      | 4 (66.6)                            |                  |      |
| <b>Candidina</b>        |                                |                                     |                  |      |
| Sin respuesta           | 12 (40.0)                      | -                                   | 1.3 (1.1 a 1.7)  | 0.05 |
| Con respuesta           | 18 (60.0)                      | 6 (100)                             |                  |      |
| <b>Tétanos-difteria</b> |                                |                                     |                  |      |
| Sin respuesta           | 20 (66.6)                      | 2 (33.3)                            | 0.3 (0.04 a 1.6) | 0.1  |
| Con respuesta           | 10 (33.1)                      | 4 (66.6)                            |                  |      |
| <b>Escherichia coli</b> |                                |                                     |                  |      |
| Sin respuesta           | 30 (100)                       | 6 (100)                             | 1                | 1    |
| Con respuesta           | -                              | -                                   |                  |      |

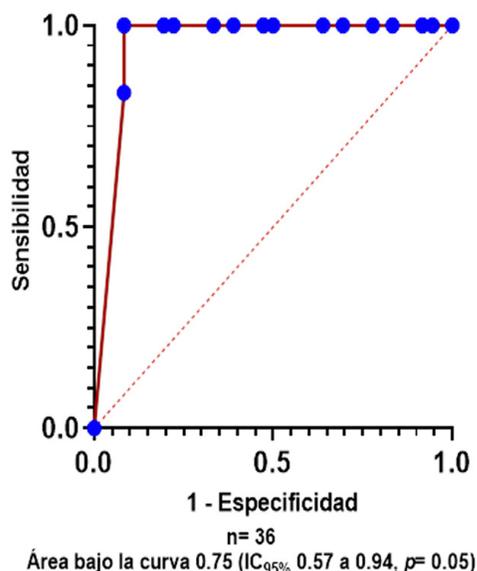
\*Bacterias Gram (+): *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhallis*, *Haemophilus influenzae*.



**Figura 1.** Correlación entre induración a las 72 h de candidina y bacterias Gram (+) en mujeres adultas mayores.



**Figura 2.** Coeficiente de correlación de Spearman (p) entre los antígenos microbianos y el estado nutricional en mujeres adultas mayores.



**Figura 2.** Curva ROC de la induración de candidina a las 72 h para predecir el riesgo de malnutrición en mujeres adultas mayores.

## DISCUSIÓN

La prueba de hipersensibilidad retardada permite evaluar la memoria inmunológica y la respuesta celular frente a diferentes antígenos. La edad avanzada, el estado nutricional y la senescencia de las células inmunológicas y cutáneas pueden deteriorar este tipo de respuesta. En nuestro estudio aplicamos diversos antígenos microbianos (bacterias, toxoides y hongos) a un grupo de mujeres adultas mayores, y relacionamos la respuesta obtenida con su estado nutricional. El mayor porcentaje de respuesta se observó con la candidina; la mitad de las pacientes respondió a bacterias Gram positivas, una tercera parte mostró respuesta a tétanos y difteria, y ninguna respondió a *Escherichia coli*. Estos resultados son similares a los reportados por Caínzos y colaboradores, quienes encontraron que la candidina es uno de los antígenos con mayor respuesta, con prevalencia del 58%, incluso detectaron anergia en mujeres mayores de 70 años.<sup>12</sup>

En nuestro estudio la intensidad de respuesta a la candidina se asoció con mayor probabilidad de malnutrición. Es posible que esta relación se deba a una mayor senescencia y a un estado de *inflammaging* en la piel. En este sentido, Vukmanovic y su grupo, al aplicar

el antígeno de varicela zoster, identificaron en cortes histológicos de piel de adultos mayores escasa inducción, disminución en la cantidad de células CD11c+ (dendríticas), CD4+ y CD8+, y menor expresión de E-selectina. Además, demostraron que la inflamación excesiva en la piel retrasa la respuesta inmune específica al antígeno, lo que puede relacionarse con aumento en las concentraciones de proteína C reactiva, IL-6 y TNF- $\alpha$  en el sistema vascular.<sup>13</sup>

Las diferentes dimensiones de la respuesta inmune (constitutiva, innata y adquirida) pueden evaluarse *in vivo* a través de la piel. Los queratinocitos, que expresan el complejo principal de histocompatibilidad clase II, y las células de Langerhans, ubicadas en el estrato basal de la epidermis, interactúan con los linfocitos TCD4+ y TCD8+. Esta interacción forma un vínculo crucial para la regulación de la respuesta inmune adquirida.<sup>14-16</sup>

A medida que avanza la edad, la capacidad defensiva de la piel puede afectarse debido a la disminución de la vasculatura, sensibilidad y producción de ácidos grasos, así como al aumento del pH y la alteración de diversas moléculas que mantienen la funcionalidad de los queratinocitos. Dentro de estos cambios se observa disminución del receptor sensible al calcio (CaSR) en los queratinocitos, reducción de la E-cadherina y de las moléculas de adhesión, y del coactivador PGC-1 $\alpha$  (coactivador 1 del receptor activador gamma proliferador de peroxisomas). Incluso se incrementa la actividad del factor de transcripción NF- $\kappa$ B y disminuye la expresión de la acuaporina 3 (AQP3).<sup>17-20</sup>

La respuesta celular inicial depende del reconocimiento de patrones moleculares asociados con microorganismos y, al parecer, los receptores de reconocimiento de patrones TLR2 y TLR4 experimentan disfunción con el envejecimiento.<sup>21</sup> Sin embargo, la capacidad de las células dendríticas para fagocitar y reconocer antígenos a través de TLR2 y TLR4, específicamente frente a *Candida albicans*, se mantiene intacta a pesar de la edad.<sup>22</sup> Este hecho podría explicar la alta prevalencia de respuestas positivas a la candidina observada en nuestros pacientes. En contraste con el estudio de Pence y colaboradores, los adultos mayores con respuesta a candidina se relacionaron con menor cantidad de proteína C reactiva en suero, lo que sugiere la relación con disfunción en la respuesta inmune en el adulto mayor.<sup>23</sup>

Es importante exponer que, en el análisis de la respuesta a los antígenos de tétanos y difteria, casi la mayoría de los pacientes no mostraron respuesta adecuada. Es probable que muchos de estos individuos no hayan recibido las inmunizaciones correspondientes, o quienes sí fueron inmunizados carezcan de memoria inmunológica suficiente para generar una respuesta efectiva.

La intensidad de la respuesta en las pruebas de hipersensibilidad depende de varios factores: edad avanzada, estado de salud de la persona y variabilidad geográfica.<sup>24</sup> La edad avanzada suele asociarse con menor respuesta inmunológica. Coincidimos con Caínzos y su grupo en que es necesario estandarizar los valores de estas pruebas, considerando los diferentes grupos de edad, estado de salud, estilo de vida y hábitats.<sup>12</sup>

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es que se enfocó exclusivamente en mujeres. Sin embargo, la evidencia sugiere que en la posmenopausia, la respuesta inmune es similar a la observada en hombres de la misma edad.<sup>25</sup> Otra limitación es la falta de correlación entre la respuesta celular *in vivo* e *in vitro*, como los estudios de proliferación linfocitaria. Incluir estos datos puede fortalecer nuestros resultados. Es crucial emprender estudios complementarios que integren biomarcadores inflamatorios (proteína C reactiva, IL-6 o TNF- $\alpha$ ), y continuar con líneas de investigación que permitan determinar el estado de *inflammaging*. Hasta la fecha, este es el primer estudio que reporta la relación entre la respuesta inmune celular a la candidina y el riesgo de malnutrición en mujeres adultas mayores.

Este estudio aporta evidencia significativa de la relación entre la respuesta inmune celular a la candidina y el riesgo de malnutrición en mujeres adultas mayores, un área poco explorada en la bibliografía actual. Los hallazgos refuerzan la importancia de considerar el estado nutricional y los factores inmunológicos en el tratamiento integral de la salud en esta población.

Los estudios futuros deben incluir a hombres y mujeres para evaluar si la diferencia de género influye en la respuesta inmunológica, incluso incluir a pacientes adultos o pediátricos como grupo control para comparar dicha respuesta inmune conforme avanza la

edad, al igual que la determinación de biomarcadores inflamatorios que refuercen la comprensión del estado de *inflammaging*.

## CONCLUSIÓN

Las mujeres adultas mayores con buen estado nutricional mantienen una respuesta inmune celular adecuada, mientras que quienes permanecen en riesgo de malnutrición muestran mayor reactividad a la candidina, lo que sugiere una posible alteración inmunológica asociada con la malnutrición.

## Agradecimientos

Agradecemos el apoyo para la aplicación de la escala de Mininutritional Assessment y lectura de las pruebas de intradermorreacción a: Contreras Carillo Alejandra, Merino Rojas Camila, Godos Hernández Diana Laura, Sánchez Fernández Andrea Nicole, Rojas Candia Laura Sofia, y Castillo Menéndez Víctor Hugo.

## Conflicto de intereses

Declaramos, como investigadores, que no existió ningún conflicto de interés durante la ejecución de este estudio.

## Financiación

No se recibió financiación para el desarrollo del presente estudio.

## REFERENCIAS

1. Hernández DS, Verdecia BG. Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter 2014; 30 (4): 332-345.
2. Salam N, Rane S, Das R, et al. T cell ageing: effects of age on development, survival & function. Indian J Med Res 2013; 138 (5): 595-608.
3. Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. Mech Ageing Dev 2007; 128 (1): 92-105.
4. Man MQ, Elias PM. Could Inflammaging and Its Sequelae Be Prevented or Mitigated? Clin Interv Aging 2019; 14: 2301-2304. doi: 10.2147/CIA.S235595

5. Wong QYA, Chew FT. Defining skin aging and its risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 22075.
6. Álvarez-Fernández B, Ordoñez G, López Trigo JA, Marín Carmona JM, et al. Modificación de la respuesta inmune en los ancianos con tratamientos nutricionales. *Anales de Medicina Interna* 2002; 19: 47-53. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992002000800009&script=sci\\_arttext&lng=en](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992002000800009&script=sci_arttext&lng=en)
7. Jara LJ. La interacción immuno-neuro-endocrina en enfermedades reumáticas autoinmunes: un nuevo desafío para el reumatólogo. *Reumatol Clínica* 2011; 7 (2): 85-87.
8. Wayne SJ, Rhyne RL, Garry PJ, Goodwin JS. Cell-mediated immunity as a predictor of morbidity and mortality in subjects over 60. *J Gerontol* 1990; 45 (2): M45-M48.
9. Méndez-Castillo A, Hernández-Castillo A, Gravalosa-Cruz AJ, León-Lobeck A. Valoración de la respuesta inmune retardada en pacientes sanos de la tercera edad. *Rev Cuba Med Gen Integral* 2001; 17 (1): 56-61.
10. Fernández SS, Avilés AGP, Castillo Y del CM. Funcionalidad en adultos mayores y su calidad de vida. *Rev Espec Méd-Quirúrgicas* 2009; 14 (4): 161-172.
11. Casanovas AS. El Mini Nutritional Assessment. Veinte años de desarrollo ayudando a la valoración nutricional. *Esp Geriatria Gerontol* 2012; 47 (6): 245-246.
12. Caínzos M, Culebras JM, Lozano F, et al. A Study of the Delayed Hypersensitivity Response in Healthy People in Spain: Spanish National Tables. *J Parenter Enter Nutr* 1993; 17 (5): 454-457. doi: 10.1177/0148607193017005454
13. Vukmanovic-Stejic M, Chambers ES, Suárez-Fariñas M, et al. Enhancement of cutaneous immunity during aging by blocking p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase-induced inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142 (3): 844-856.
14. Nguyen AV, Soulika AM. The dynamics of the skin's immune system. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (8): 1811.
15. Ho AW, Kupper TS. T cells and the skin: from protective immunity to inflammatory skin disorders. *Nat Rev Immunol* 2019; 19 (8): 490-502.
16. Meister M, Tounsi A, Gaffal E, et al. Self-antigen presentation by keratinocytes in the inflamed adult skin modulates T-cell auto-reactivity. *J Invest Dermatol* 2015; 135 (8): 1996-2004.
17. Bollag WB, Aitkens L, White J, Hyndman KA. Aquaporin-3 in the epidermis: more than skin deep. *Am J Physiol-Cell Physiol* 2020; 318 (6): C1144-C1153. doi: 10.1152/ajpcell.00075.2020
18. Wong W, Crane ED, Zhang H, et al. Pgc-1 $\alpha$  controls epidermal stem cell fate and skin repair by sustaining NAD<sup>+</sup> homeostasis during aging. *Mol Metab* 2022; 65: 101575.
19. Gravel SP, Khalifa YB, McGuirk S, et al. PGC-1s shape epidermal physiology by modulating keratinocyte proliferation and terminal differentiation. *Iscience* 2023; 26 (4). [https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(23\)00391-7](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(23)00391-7)
20. Celli A, Tu CL, Lee E, Bikle DD, Mauro TM. Decreased calcium-sensing receptor expression controls calcium signaling and cell-to-cell adhesion defects in aged skin. *J Invest Dermatol* 2021; 141 (11): 2577-2586.
21. Bailey KL, Smith LM, Heires AJ, Katafiasz DM, et al. Aging leads to dysfunctional innate immune responses to TLR2 and TLR4 agonists. *Aging Clin Exp Res* 2019; 31 (9): 1185-1193. doi: 10.1007/s40520-018-1064-0
22. Do Nascimento MPP, Pinke KH, Penitenti M, Ikoma MRV, et al. Aging does not affect the ability of human monocyte-derived dendritic cells to phagocytose *Candida albicans*. *Aging Clin Exp Res* 2015; 27 (6): 785-789. doi: 10.1007/s40520-015-0344-1
23. Pence BD, Lowder TW, Keylock KT, et al. Relationship between systemic inflammation and delayed-type hypersensitivity response to *Candida* antigen in older adults. *Plos One* 2012; 7 (5): e36403.
24. Blackburn E, Mur P, Jofré B, Coll C, Jurlew E. Inmunosenescencia: pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada en adultos mayores chilenos autovalentes. *Rev Médica Chile*. 2000; 128 (4): 379-386.
25. Gameiro CM, Romão F, Castelo-Branco C. Menopause and aging: changes in the immune system—a review. *Maturitas* 2010; 67 (4): 316-320.

## Alergia alimentaria gastrointestinal no mediada por IgE. Revisión bibliográfica actualizada del Comité de Alergia Alimentaria del CMICA

### Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. Updated literature review by the CMICA Food Allergy Committee.

Ileana María Madrigal-Beas,<sup>1</sup> Jonathan Higgins Payan-Díaz,<sup>2</sup> Alejandra Medina-Hernández,<sup>3</sup> Ma. Gracia Belinda Guerrero-Núñez,<sup>4</sup> María de los Angeles Juan-Pineda,<sup>5</sup> Daniela Rivero-Yeverino,<sup>6</sup> Blanca María Morfin-Maciel<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Médico adscrito al servicio de Alergia e Inmunología Clínica; profesora adjunta a la Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente (Instituto Mexicano del Seguro Social), Guadalajara, Jalisco.

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital General Regional 270 (Instituto Mexicano del Seguro Social), Reynosa, Tamaulipas.

<sup>3</sup> Profesor titular de Inmunología Básica, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, Querétaro.

<sup>4</sup> Alergóloga e Inmunóloga clínica, Hospital Beneficencia Española de Tampico, Tamaulipas.

<sup>5</sup> Profesor titular Inmunología e Inmunoalergias, Campus Centro Universitario de la Costa, Universidad de Guadalajara, Jalisco.

<sup>6</sup> Alergóloga e inmunóloga clínica, pediatra; Maestra en Educación; servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Universitario de Puebla. Profesora tutor de la especialidad en Alergología e Inmunología Clínica, HUP. Profesora invitada de la Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

<sup>7</sup> Alergóloga Pediatra, Maestra en Ciencias Médicas; Académico Numerario de la Academia Mexicana de Pediatría. Profesora invitada en el programa de especialidad de Alergia e Inmunología Clínica, Centro Médico Nacional, Hospital 20 de Noviembre (ISSSTE), Ciudad de México.

#### Resumen

**Antecedentes:** La alergia alimentaria no mediada por IgE incluye reacciones adversas a alimentos mediadas por el sistema inmune innato e inmunidad celular. Se caracteriza por síntomas gastrointestinales subagudos o crónicos luego de la ingestión de algún alérgeno alimentario relevante, lo que dificulta el diagnóstico.

**Objetivo:** Revisar la bibliografía actualizada de los cuadros gastrointestinales por alergia alimentaria no mediada por IgE, que resume la incidencia, fisiopatología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento.

**Metodología:** Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, EMBASE, Scielo, Google Académico y la red informática de medicina avanzada (RIMA) empleando las palabras clave: alergia alimentaria no mediada por IgE, proctocolitis alérgica; anemia inducida por leche de vaca; enteropatía inducida por proteínas alimentarias; síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias; enfermedad celiaca y síndrome de Heiner. La búsqueda se limitó a artículos publicados en idioma inglés y español, de enero de 2015 a mayo de 2024.

**Resultados:** Aún con los avances en el reconocimiento de la alergia alimentaria no mediada por IgE, permanece incierta su prevalencia y fisiopatología. El sistema inmune innato y la inmunidad celular están implicados en la inflamación gastrointestinal; no obstante, se requieren estudios adicionales para esclarecer la inmunopatogénesis y biomarcadores asociados.

**Conclusiones:** Las alergia alimentaria no mediada por IgE representan una proporción desconocida de las alergias alimentarias. Puesto que no existen biomarcadores ni pruebas diagnóstica no invasivas, el tratamiento se establece por la sospecha clínica y se corrobora cuando los síntomas disminuyen, después de eliminar el alimento causante de la alergia entre 4 y 8 semanas. El tratamiento incluye la supresión en la dieta del alimento implicado, apoyo en caso de exposición accidental y asesoramiento nutricional.

**Palabras clave:** Alergia alimentaria no mediada por IgE; Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias; Enfermedad celiaca; Proctocolitis alérgica; Anemia inducida por leche de vaca; Enteropatía inducida por proteínas alimentarias; Síndrome de Heiner.

**Correspondencia**

Blanca María Morfin Maciel  
blancammorfin@gmail.com

**Recibido:** 13-06-2024

**Aprobado:** 24-09-2024

**Publicado:** 30-03-2025

<https://doi.org/10.29262/ram.v72i1.1420>

**ORCID**

Ileana María Madrigal Beas  
**0000-0002-8359-3790**  
Jonathan Higgins Payan Díaz  
**0000-0001-8729-6710**  
Alejandra Medina Hernández  
**0000-0001-6823-2690**  
María Gracia Belinda Guerrero Núñez  
**0000-0002-4862-8759**  
María de los Angeles Juan Pineda  
**0009-0009-3183-4722**  
Daniela Rivero Yeveerino  
**0000-0002-7586-2276**  
Blanca María Morfin Maciel  
**0000-0003-2359-3614**

**Abstract**

**Background:** Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy includes adverse reactions to food mediated by the innate immune system and cellular immunity. It is characterized by subacute or chronic gastrointestinal symptoms after ingestion of a relevant food allergen, making diagnosis difficult.

**Objective:** To carry out an updated bibliographic review of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy, that summarizes incidence, pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic tools and treatment.

**Methodology:** A search was conducted in the databases Medline, EMBASE, Scielo, Google Scholar and the Advanced Medicine Informatics Network (RIMA) using the keywords: non-IgE-mediated food allergy, allergic proctocolitis; cow's milk-induced anemia; food protein-induced enteropathy; food protein-induced enterocolitis syndrome; Celiac disease and Heiner syndrome. The search was limited to articles published in English and Spanish from January 2015 to May 2024.

**Results:** While progress has been made in the recognition of these diseases, the prevalence and pathophysiology remain uncertain. Involvement of the innate immune system and cellular immunity in gastrointestinal inflammation has been found, but further studies are needed to clarify the immunopathogenesis and associated biomarkers.

**Conclusions:** Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy account for an unknown proportion of food allergies. Since there are no biomarkers or non-invasive confirmatory tests, the diagnosis relies on clinical features and is confirmed when the symptoms improve with elimination of the offending food. Management includes avoidance of the causative food from the diet, supportive treatment in case of accidental exposure, and nutritional counseling.

**Keywords:** Non-IgE-mediated food allergy; Food protein-induced enterocolitis syndrome; Celiac disease; Allergic proctocolitis; Cow's milk-induced anemia; Food protein-induced enteropathy; Heiner syndrome.

**ANTECEDENTES**

La alergia alimentaria es una reacción patológica del sistema inmunológico provocada por la ingestión de algún antígeno proteico alimentario que el organismo reconoce como “extraño”, y desencadena distintos síntomas clínicos de manera reproducible. Las manifestaciones son heterogéneas, pues dependen del órgano afectado, y su gravedad varía de leve a potencialmente mortal.<sup>1</sup>

La alergia alimentaria se clasifica de acuerdo con los mecanismos inmunológicos que se activan por la exposición al alérgeno alimentario: 1) mediadas por IgE, 2) no mediadas por IgE y 3) y mixtas.<sup>1,2</sup> Es importante distinguir la alergia alimentaria de la intolerancia alimentaria, pues la primera es una reacción no inmunológica que puede surgir de alguna alteración metabólica, malabsorción, déficit enzimático, farmacológico o de mecanismo indefinido.<sup>3</sup> **Figura 1**

La alergia alimentaria mediada por IgE provoca síntomas inmediatos ante la exposición. Se origina por

la desgranulación de la célula cebada causada por el puenteo de receptores FCcRI sobre su superficie. Esto desencadena la liberación de aminas vasodilatadoras y cascadas proinflamatorias, que pueden afectar cualquier órgano o sistema.<sup>2</sup>

Los síntomas de la alergia alimentaria no mediada por IgE son subagudos y crónicos. El estudio EuroPreval, realizado en 2015, incluyó el seguimiento por 18 meses de 12,049 recién nacidos en toda Europa. La incidencia estimada de alergia alimentaria no-IgE a la leche de vaca, comprobada por reto, fue de 0.54%<sup>4</sup> y la incidencia ajustada varió del 0.13 al 0.72%.<sup>5</sup> No se obtuvieron datos para otros alimentos.<sup>4,5</sup>

Aún con los avances en el reconocimiento de la alergia alimentaria no mediada por IgE, permanece incierta su prevalencia y fisiopatología. Por tanto, el objetivo de este estudio fue: Revisar la bibliografía actualizada de los cuadros gastrointestinales por alergia alimentaria no mediada por IgE, que resuma la incidencia, fisiopatología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento.



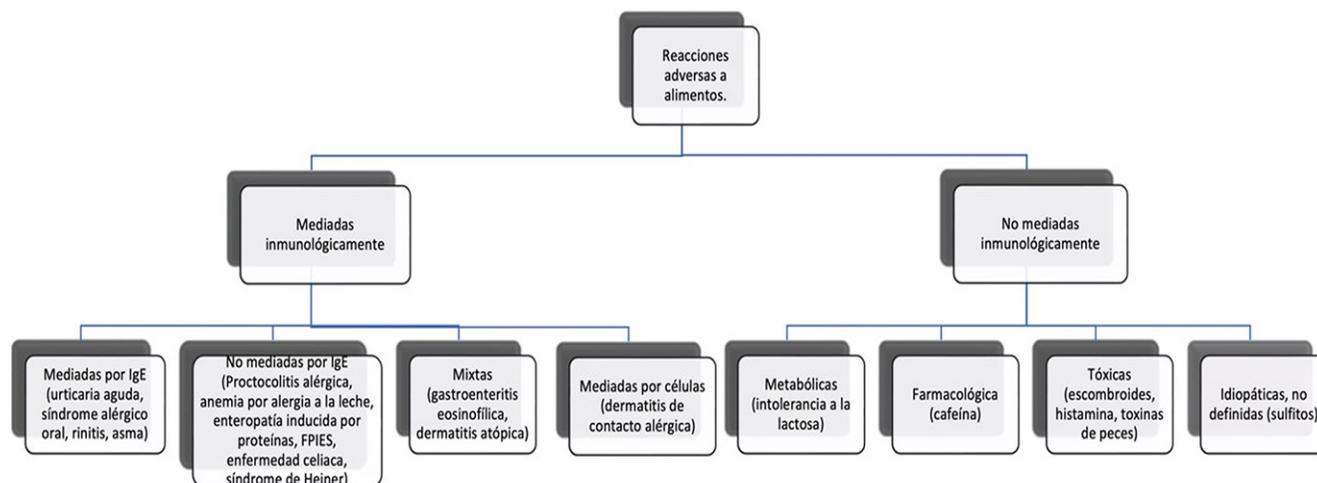


Figura 1. Reacciones adversas a alimentos.

## MÉTODOLÓGÍA

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, EMBASE, Scielo, Google Académico, y RIMA, empleando las palabras clave: Alergia alimentaria no mediada por IgE (AA no-IgE), proctocolitis/proctitis alérgica inducida por proteínas alimentarias (FPIAP); anemia por deficiencia de hierro (ADH); enteropatía inducida por proteínas alimentarias (FPE); síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES); enfermedad celiaca (EC) y síndrome de Heiner (SH). La búsqueda se limitó a artículos publicados en inglés y español de enero 2015 a mayo 2024. Se revisaron 92 artículos por los autores, incluyéndose 61. Cada segmento se escribió por un autor y todos los segmentos fueron revisados por cada uno de los autores.

### Alergia alimentaria no mediada por IgE

Este grupo incluye procesos inflamatorios subagudos o crónicos que pueden afectar la piel y los pulmones, pero dañan primordialmente el intestino, originando: proctocolitis-proctitis alérgica inducida por proteínas alimentarias (FPIAP); anemia por deficiencia de hierro (ADH); enteropatía inducida por proteínas alimentarias (FPE); síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES); enfermedad celiaca (EC) y síndrome de Heiner (SH). Estas afecciones comparten manifestaciones clínicas y hallazgos histológicos con las enfermedades eosinofílicas que conforman la alergia alimentaria mixta.<sup>3</sup>

La alergia alimentaria no mediada por IgE incluye trastornos por dismotilidad (tránsito muy rápido, muy lento, alterado, retrógrado), asociados con incremento de IL-4 y TNF- $\alpha$ : enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), vómito, vaciamiento gástrico retardado, diarrea, intestino irritable y constipación. Otros síntomas inespecíficos asociados son distensión y flatulencia.<sup>5-7</sup> El ERGE por alergia alimentaria no responde a los tratamientos antirreflujo, pero sí a la supresión alimentaria. El estreñimiento aparece en el 45% de los pacientes con alergia alimentaria no mediada por IgE, y en la biopsia rectal se visualizan eosinófilos y células cebadas.<sup>6</sup>

La inmunidad celular e innata intervienen en la patogénesis de la alergia alimentaria no mediada por IgE. El diagnóstico se establece por las manifestaciones clínicas; la endoscopia y la biopsia no se practican de manera rutinaria, pues no modifican el tratamiento. El pronóstico es favorable, porque remiten en la mayoría de los pacientes durante la infancia.<sup>8</sup>

### *Proctocolitis-proctitis inducida por proteínas alimentarias*

La proctocolitis-proctitis alérgica inducida por proteínas alimentarias es una alergia alimentaria no mediada por IgE que afecta el recto sigmoides, principalmente de lactantes menores de 6 meses alimentados con seno materno o fórmulas lácteas.<sup>8</sup>

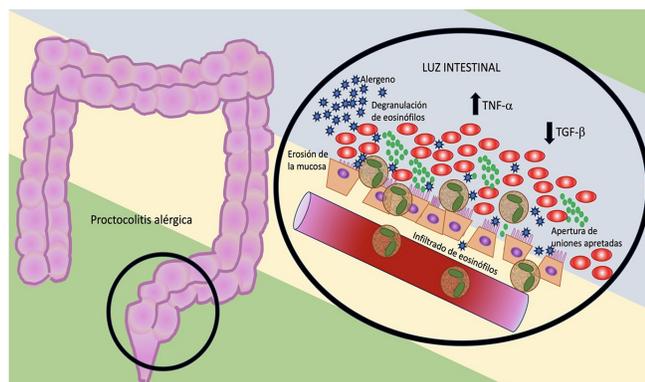
## Prevalencia

Un estudio prospectivo que incluyó a 13,019 recién nacidos reportó una prevalencia de 1.6 por cada 1000 niños.<sup>9</sup> La incidencia en niños que recibieron seno materno fue del 0.5 - 1%.<sup>8,10</sup>

## Fisiopatología

Se origina por colitis focal del recto sigmoides, con edema de mucosa, eritema e infiltrado denso de eosinófilos en el epitelio y la lámina propia, que forman abscesos en las criptas (>20-60 eosinófilos/HPF [High-Power Field=magnificación 400x]) y degranulan, erosionando la mucosa superficial, lo que ocasiona sangrado.<sup>11</sup> La inflamación favorece la hipertrofia nodular linfoide. Existe actividad reducida del TGF- $\beta$  en las células epiteliales, e incremento en TNF- $\alpha$  en la lámina propia, lo que debilita el efecto de barrera de la mucosa intestinal, promoviendo la hematoquecia y producción de moco.<sup>7,9</sup> **Figura 2**

La microbiota intestinal en las heces de neonatos con proctocolitis-proctitis alérgica inducida por proteínas alimentarias muestra reducción de IgA secretora, *Bacteroides fragilis* y *Escherichia coli*, con abundancia de *Klebsiella sp.*<sup>12</sup> También se ha encontrado incremento de calprotectina y por ultrasonido se ha detectado engrosamiento de la pared del colon sigmoides y aumento de la vascularización, que desaparecen con la dieta de supresión.<sup>10</sup>



**Figura 1.** Fisiopatología de la proctocolitis alérgica. La infiltración y degranulación de eosinófilos en el recto sigmoides, estimulada por el alérgeno alimentario, favorece la erosión de la mucosa y sangrado hacia la luz intestinal. El incremento en la permeabilidad se debe al aumento de TNF- $\alpha$  y reducción de TGF- $\beta$ .

## Cuadro clínico

Se caracteriza por sangre visible en heces (hematoquecia) intermitente, evacuaciones con moco y diarrea en el 30% de los casos. Afecta a lactantes con crecimiento normal que reciben seno materno, fórmula hidrolizada o de soya.<sup>9</sup> Los neonatos pueden tener reacciones con alérgenos de la leche materna, leche de vaca, soya, huevo, maíz o trigo. Los síntomas inician entre la primera y octava semanas de vida.<sup>10</sup>

## Diagnóstico

La única prueba diagnóstica es la supresión y reto, que incluye la desaparición de los síntomas al eliminar la ingesta de lácteos o el alérgeno sospechoso en el seno materno ( $\pm$  72 horas) y recaída al reintroducirlo.<sup>9</sup> Las pruebas de parche y cutánea no son útiles para el diagnóstico; la colonoscopia se reserva para cuadros graves o persistentes.<sup>11</sup> Si la madre suprime el consumo de lácteos, debe recibir suplementos de calcio.<sup>9</sup> La reintroducción del alimento por la madre debe realizarse entre cuatro a ocho días de la eliminación, en casa, llevando un diario minucioso de alimentos.<sup>9,10,12</sup> **Cuadro 1**

## Diagnóstico diferencial

Se ha reportado que sólo el 18% de casos de hematoquecia se asocian con proctocolitis-proctitis alérgica inducida por proteínas alimentarias,<sup>9</sup> por lo que debe

### Cuadro 1. Criterios diagnósticos para síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias

**Agudo:** Requiere un criterio mayor y tres o más menores.

**Criterio mayor:** vómito entre 1 a 4 horas después de la ingesta del alérgeno alimentario.

**Criterios menores:**

- Segundo episodio de vómitos repetitivos después de la ingesta del alimento desencadenante.
- Vómitos repetidos entre 4 h después de ingerir un alimento diferente.
- Letargo extremo ante cualquier sospecha de reacción.
- Necesidad de atención en el servicio de Urgencias por cualquier sospecha de reacción.
- Requerimiento de líquidos por vía intravenosa por cualquier sospecha de reacción.
- Diarrea por 24 horas
- Hipotensión
- Hipotermia

**Crónico:** vómitos intermitentes con potencial de provocar vómitos progresivos, con diarrea acuosa debido a la exposición repetida al alérgeno alimentario.

llevarse a cabo la prueba de supresión y reto y establecer el diagnóstico diferencial minucioso con: deglución de sangre materna en el parto, gastroenteritis infecciosa por virus, bacterias o parásitos (GEI); enterocolitis necrosante, intususcepción o invaginación, vólvulo, fisuras anales, deficiencia de vitamina K, trastornos de la coagulación, enfermedad de Hirschprung, sepsis, entre otras.<sup>8,10</sup>

### Tratamiento

Deben restringirse todos los lácteos en la madre que amamanta, y esto será suficiente para tratar la proctocolitis del recién nacido. Si la hematoquecia persiste puede indicarse fórmula extensamente hidrolizada o fórmula elemental.<sup>9</sup>

### Pronóstico

La mayoría de neonatos con proctocolitis-proctitis alérgica inducida por proteínas alimentarias adquiere tolerancia antes del primer año de vida. El 20% de los pacientes amamantados remiten sin cambios en la dieta materna.<sup>9,11</sup>

## Enteropatía inducida por proteínas alimentarias

La enteropatía inducida por proteínas alimentarias es una alergia alimentaria no mediada por IgE que afecta el intestino delgado. Se manifiesta durante la lactancia, es transitoria y desaparece entre 1 y 2 años.<sup>13,14</sup> Los lactantes con FPE son asintomáticos mientras reciben seno materno exclusivo.<sup>9</sup>

### Prevalencia

La enteropatía inducida por proteínas alimentarias es poco frecuente; se relaciona con la introducción de fórmulas y alimentos en lactantes. Se encuentra en el 2.2% de los pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV), incluso en el 20-40% de niños atópicos.<sup>13</sup> La prevalencia se ha reducido con el desarrollo de fórmulas “humanizadas” de leche de vaca y soya. Sin embargo, no se dispone de cifras actuales.<sup>15-18</sup>

Las proteínas de leche de vaca son los alérgenos causantes, aunque puede relacionarse con soya (11%), trigo (37%), arroz, avena, pescado, carne, huevo y plátano.<sup>14,16</sup>

### Fisiopatología

En la enteropatía inducida por proteínas alimentarias, el yeyuno se infiltra con eosinófilos y células T específicas a alimentos (principalmente la leche de vaca), T CD8+ y  $\gamma\delta$ -TCR+ intraepiteliales (>25/100 células/HPF), atraídos por moléculas de adhesión del endotelio, que ocasionan daño estructural de la mucosa y atrofia de las vellosidades yeyunales, hiperplasia e inflamación de las criptas, y alteración de la relación vellosidades-criptas,<sup>13</sup> que originan malabsorción y retraso en el crecimiento.<sup>16,18</sup> La producción local de IgE en la mucosa puede estar implicada en la patogénesis.<sup>14,16</sup>

### Cuadro Clínico

Los síntomas gastrointestinales son variados y se manifiestan en los primeros 9 meses de vida, poco después de introducir alimentos al lactante.<sup>15</sup> Aparecen gradualmente y se superponen, pudiendo imitar una gastroenteritis infecciosa complicada por diarrea prolongada, intolerancia a la lactosa, anorexia, vómito, distensión abdominal, edema moderado, dolor abdominal y malabsorción, que origina hipoalbuminemia, deficiencia de vitamina D, esteatorrea, azúcar en heces y deficiencia de vitamina K, llevando a anemia por deficiencia de hierro e hipoproteinemia.<sup>13,17,19</sup> La mayoría de los neonatos tiene retraso en el crecimiento.<sup>15,17</sup>

### Diagnóstico

No existen criterios diagnósticos aceptados. El examen físico debe enfocarse en la evaluación de la vía respiratoria y la piel, en busca de otras enfermedades alérgicas. Se analiza la relación temporal con la ingesta del alimento, la gravedad y la historia natural.<sup>9,18</sup> La  $\beta$ -lactoglobulina está ausente en la leche humana; por lo tanto, si se detecta indica un origen dietético a través de la ingestión materna de leche de vaca, cabra u oveja.<sup>19</sup>

El diagnóstico requiere la eliminación estricta de la leche de vaca durante 2 a 4 semanas, seguida de la prueba de reto oral abierto (por sus siglas en inglés OFC), que ocasiona recaída.<sup>8,19</sup> Se detecta sangre oculta en heces y se recomienda medir calprotectina fecal para descartar la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>18</sup> Las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica en suero resultan negativas y no están justificadas. No existe eosinofilia en sangre periférica ni elevación de IgE total. La endoscopia y la biopsia confirman el diagnóstico. La prueba del parche no está estandarizada, su interpretación es subjetiva y tiene baja sensibilidad.<sup>19</sup>

El diagnóstico preciso y la orientación nutricional adecuada son fundamentales, pues tanto la exposición como la supresión innecesaria provocan deficiencia de micronutrientes indispensables, como vitamina D, calcio, zinc y selenio.<sup>17</sup> El retraso en el tratamiento origina desnutrición proteico-energética y problemas de crecimiento.<sup>17,19</sup>

### Diagnóstico diferencial

Si los síntomas no desaparecen con la dieta de eliminación estricta, se descartarán: enfermedad inflamatoria intestinal, deficiencia congénita de disacaridasa, trastornos metabólicos, inmunodeficiencia primaria, enfermedad renal crónica, negligencia, intolerancia secundaria a la lactosa, síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias crónico, enteropatías autoinmunes, síndromes de displasia epitelial, fibrosis quística, infección crónica, enfermedad celíaca, gastroenteropatías eosinofílicas y sepsis.<sup>8,13,17</sup>

### Tratamiento

Con la dieta de eliminación, los síntomas desaparecen entre 1 y 4 semanas. La reparación de las vellosidades y restitución de las disacaridasas puede tardar, incluso, 18 meses.<sup>15,17</sup> Si la leche de vaca es el desencadenante, se ofrecerá una fórmula a base de leche de vaca extensamente hidrolizada o alguna fórmula de arroz hidrolizado; si no existe tolerancia podrá ofrecerse fórmula elemental de aminoácidos.<sup>19</sup> La fórmula de soya es una opción, siempre y cuando no haya reacción cruzada con la leche de vaca. Esto ocurre en el 10-30% de los pacientes.<sup>19</sup> Si los síntomas persisten,

deberá considerarse la eliminación de la soya, el huevo y trigo, con la supervisión de un nutriólogo.<sup>9</sup> Los lactantes con manifestaciones graves pueden requerir nutrición parenteral parcial.<sup>8</sup>

La inducción de tolerancia oral se indica como prevención y tratamiento de la alergia alimentaria. La introducción temprana de alimentos alergénicos (huevo y maní) se recomienda a los 6 meses de edad.<sup>8,18</sup> La inmunoterapia oral favorece la tolerancia, pero no está estandarizada.<sup>19</sup>

El reto oral abierto se realiza después de 6 meses de supresión para evaluar si existe tolerancia. Puede llevarse a cabo en casa y documentarse con un diario de síntomas.<sup>8,15-19</sup> Además, debe valorarse si existen trastornos en la dinámica familiar: sobreprotección, estrés y ansiedad.<sup>17</sup>

### Pronóstico

El pronóstico en pacientes con enteropatía inducida por proteínas alimentaria es favorable. La mayoría se cura entre los 2 y 3 años de edad,<sup>19</sup> pero pueden persistir hasta la edad escolar.<sup>17</sup>

### Anemia por deficiencia de hierro, provocada por alergia a las proteínas de la leche de vaca

Una de las principales causas de anemia en neonatos y niños de 1 a 3 años en Estados Unidos es la deficiencia de hierro, que puede originarse por sangrado crónico intestinal, generalmente imperceptible, debido a la alergia a las proteínas de la leche de vaca.<sup>20</sup>

### Prevalencia

La prevalencia de anemia por deficiencia de hierro varía del 0.9 al 4.4%, dependiendo la raza-etnia y el nivel socioeconómico, pues la ingesta inadecuada de hierro es un factor importante en niños menores de dos años.<sup>21</sup>

### Fisiopatología

Dentro de los mecanismos identificados para padecer anemia por deficiencia de hierro provocada por la leche de vaca se encuentran: bajo contenido de hierro en la leche de vaca, sangre oculta en heces asociada

con el consumo de leche de vaca e inhibición de la absorción de hierro no hemo por el calcio y la caseína de la leche de vaca.<sup>22</sup> Aunque la anemia por deficiencia de hierro provocada por alergia a las proteínas de la leche de vaca es una manifestación de alergia alimentaria no mediada por IgE, algunos pacientes resultan con pruebas cutáneas positivas, lo que indica alergia alimentaria mixta.<sup>5,21</sup>

### Cuadro Clínico

En la anemia por deficiencia de hierro debida a la alergia a las proteínas de la leche de vaca, el inicio de los síntomas es tardío, por ejemplo: de 5 meses a 3.6 años. El sangrado puede ser evidente (roctocolitis-proctitis inducida por proteínas alimentarias) o crónico, e imperceptible (sangre oculta en heces), por lo que puede tardar semanas en manifestarse.<sup>8,22</sup>

La enteropatía inducida por proteínas alimentarias, el síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias y el síndrome de Heiner pueden originar síntomas y signos gastrointestinales inespecíficos: regurgitaciones frecuentes, cólicos, diarrea con o sin hematoquecia, estreñimiento, vómito, distensión abdominal, retraso en el crecimiento y edema general.<sup>8,23-25</sup> El síndrome de Heiner cursa con síntomas extradigestivos, como hemoptisis, insuficiencia respiratoria y anemia clínica.<sup>24,25</sup> También se ha descrito anemia ferropriva resistente a la suplementación por vía oral de hierro como única manifestación.<sup>20</sup>

### Diagnóstico

Se establece con la identificación de anemia microcítica hipocrómica por sangrado crónico en niños con alergia a las proteínas de la leche de vaca. Deben identificarse síntomas respiratorios o cutáneos concurrentes.<sup>5</sup> Los pacientes pueden tener hipoalbuminemia, sangre oculta en heces y eosinofilia periférica.<sup>20</sup> La respuesta a la supresión de la leche de vaca es lenta. El diagnóstico se confirma, según se requiera, con panendoscopia o colonoscopia, mediante la obtención de múltiples biopsias, que demuestran gastritis y colitis erosiva hemorrágica e hiperplasia linfoide prominente en el íleon terminal y/o colon.<sup>5</sup>

### Tratamiento

Consiste en la supresión absoluta de la ingesta de leche de vaca y sus derivados, tanto en el paciente como en la madre que amamanta; lo que evita complicaciones: hipoventilación alveolar, hemoptisis y anemia severa, garantizando un buen pronóstico.<sup>8,23-25</sup> Se prescribe suplemento de hierro (5 mg/kg/día) durante 7 meses.<sup>5</sup>

En pacientes con edema grave se recomienda infusión de albúmina, y con anemia severa transfusión sanguínea. Las madres que excluyan de su dieta la leche de vaca deberán recibir suplementación con calcio (1 g/d) y vitamina D (400 UI/d).<sup>22</sup>

### Pronóstico

Después de desaparecer el sangrado microscópico y crónico con la dieta de supresión, la sangre oculta en heces resultará negativa. La anemia desaparece en un lapso de 7 meses.<sup>5</sup>

### Síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias

El síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias es una alergia no mediada por IgE. Aparece en pacientes de cualquier edad, con vómitos incoercibles después de 1-4 horas de la ingesta; letargia, palidez, diarrea y deshidratación, que puede resultar en choque. La fisiopatología se desconoce y no existen biomarcadores validados; por tanto, el diagnóstico es clínico.<sup>26</sup>

### Prevalencia

Los datos epidemiológicos acerca del síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias son escasos, debido a la heterogeneidad de los síntomas, la ausencia de biomarcadores y el desconocimiento del mecanismo patogénico.<sup>27</sup> La prevalencia mundial varía del 0.006 al 0.51%.<sup>28-31</sup> La incidencia acumulada se estima entre el 0.015 y 0.7%.<sup>32</sup> En Estados Unidos se ha estimado una prevalencia del 0.51% en niños y 0.22% en adultos.<sup>33,34</sup> Los pacientes con síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias tienen mayor riesgo de comorbilidad atópica.<sup>30</sup>

## Etiología

Los alimentos desencadenantes dependen de la región. La leche de vaca es el más común, seguido del huevo. El pescado es frecuente en Europa; mientras que los vegetales y las frutas predominan en Inglaterra, Alemania y Chile.<sup>35,36</sup> El 65-80% de los pacientes reaccionan a un solo alimento;<sup>30</sup> y 5% hasta a 6 alimentos.<sup>35</sup> Los niños con síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias provocado por pescados toleran diferentes especies, lo que sugiere sensibilidad específica;<sup>33</sup> mientras que los jóvenes tienen reacción cruzada con frutas y verduras.<sup>34</sup> Los niños con respuesta al huevo y la leche de vaca toleran las formas horneadas y fermentadas. No se relaciona la introducción temprana de huevo y cacahuete con el incremento en la incidencia de síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias.<sup>34,35</sup>

En pacientes con síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias crónico, los alimentos implicados son leche de vaca, soya, leche materna, vegetales, frutas, pescado, huevo, carne y frutos secos.<sup>31-33</sup>

## Fisiopatología

La respuesta es antígeno específico e inicia con la activación de células T. Las concentraciones de IL-6, IL-8, IL-17A, IL-17C, IL-22, TNF- $\alpha$  y CCL-20 se elevan durante la manifestación de los síntomas, incluso 4 horas después. El TNF- $\alpha$  incrementa la permeabilidad gastrointestinal. La activación del sistema inmune innato determina la activación de neutrófilos, eosinófilos, monocitos y células natural killers (NK).<sup>5</sup> En el reto, se incrementan las concentraciones de proteína C reactiva, procalcitonina y metabolitos de la vía de las purinas en sangre.<sup>33</sup> La adenosina induce la liberación de serotonina de las células enterocromafines del tejido gástrico y duodenal, que activa al nervio vago, ocasionando vómito profuso.<sup>5</sup> Los niños que superan el síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias para leche de vaca tienen mayor cantidad de Treg CD4+CD25+ antígeno-específico para proteínas de la leche de vaca.<sup>28,29</sup> **Figura 3**

En pacientes con síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias crónico existe neutrofilia en sangre e infiltración de polimorfonucleares, linfocitos

y células plasmáticas en el recto.<sup>28,32</sup> En las biopsias de duodeno suele identificarse la expresión de la proteína básica mayor y de la molécula de adhesión celular-1 (VCAM-1) en la lámina propia.<sup>35</sup>

## Cuadro clínico

Las Guías del Consenso Internacional del 2017 establecieron criterios específicos para el diagnóstico de síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias agudo y crónico;<sup>27</sup> y describieron subtipos adicionales basados en: 1) edad de aparición (temprano y tardío); 2) gravedad (leve a moderado); y 3) coexistencia de IgE (clásico y atípico).<sup>28</sup>

La mayoría de los casos padece vómito y diarrea profusos e intermitentes, que pueden conducir a deshidratación, falla en el crecimiento, hipoalbuminemia, metahemoglobinemia y acidosis.<sup>34-36</sup>

### Síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias crónico en niños

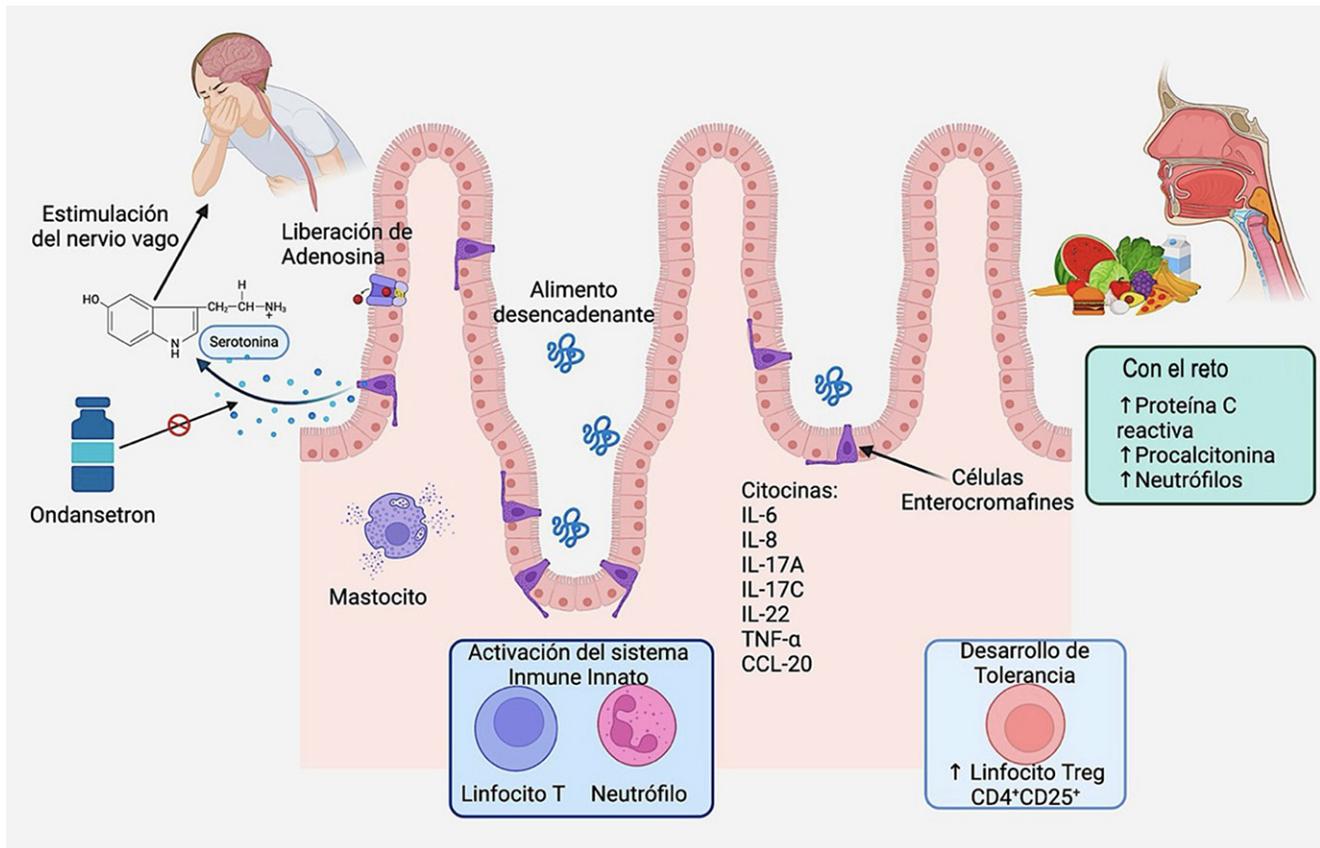
Se caracteriza por vómito crónico y diarrea acuosa debido a la exposición repetida al alérgeno causal, con el potencial de provocar desnutrición y falla en el crecimiento.<sup>28</sup>

### Síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias neonatal de aparición temprana

Se desconoce su prevalencia. El desencadenante es la leche de vaca y raramente se asocia con el consumo de leche materna.<sup>37</sup> Aparece a las 2 semanas de vida, y tardíamente en neonatos prematuros.<sup>38</sup> Puesto que ocasiona hematoquecia, puede confundirse con enterocolitis necrosante. También puede manifestarse con neumatosis intestinal.<sup>39,40</sup> En cuanto a la fisiopatología, puede haber eosinofilia en la sangre del cordón umbilical, y eosinofilia temprana (<10 días).<sup>41</sup>

### Síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias agudo en el adulto

La prevalencia en Estados Unidos es del 0.22%, con una tasa de comorbilidades alérgicas del 18.7 al 42.5% para alergia alimentaria mediada por IgE; del



**Figura 3.** Fisiopatología del síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias. La activación de las células enterocromafines por el alimento desencadenante produce liberación de adenosina y ésta a su vez, de serotonina, que provocan la estimulación del nervio vago para inducir vómito, mecanismo que puede bloquearse con la prescripción de ondansetron. La prueba de reto por vía oral puede aumentar la concentración de proteína C reactiva, procalcitonina y neutrófilos.

7.1 al 28.1% para dermatitis atópica; 5 al 37.4% para asma, y 31.1 al 64.5% para rinitis alérgica.<sup>32</sup> Los alimentos desencadenantes son: mariscos, huevo, leche de vaca, trigo, vegetales, frutas, cacahuate, frutos secos, avena, picantes y carne. La edad promedio de aparición varía entre los 20 y 40 años.<sup>34</sup> Ocasiona dolor abdominal, diarrea, vómito, palidez, letargia, hipotensión, distensión abdominal y fiebre.<sup>35</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias agudo requiere la manifestación de vómito entre 1 a 4 horas después de la ingestión del alérgeno, seguido de 3 o más criterios

menores: 1) un segundo episodio de vómitos repetidos después de ingerir el mismo alimento, 2) vómitos repetidos 1 a 4 h después de ingerir algún alimento diferente, 3) letargo extremo, 4) necesidad de acudir al servicio de Urgencias, 5) requerimiento de líquidos por vía intravenosa, 6) diarrea en 24 h, 7) hipotensión, 8) hipotermia. En el síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias atípico, los pacientes tienen sensibilización por IgE al alérgeno alimentario desencadenante en las pruebas cutáneas o en sangre.<sup>28,34</sup> El síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias crónico se diagnostica cuando el paciente mejora, con la eliminación del alimento desencadenante, y los síntomas aparecen luego de la reintroducción del alimento.<sup>34</sup>

## Tratamiento

La historia clínica minuciosa identifica el alimento desencadenante. Con la exclusión, el cuadro remite en las primeras 24 horas. Si el alimento implicado es la leche de vaca, se recomiendan fórmulas extensamente hidrolizadas o fórmulas de aminoácidos.<sup>27</sup> En pacientes con síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias agudo es primordial la restitución de líquidos y electrolitos por vía endovenosa, con cargas rápidas, vigilando el equilibrio ácido-base. El tratamiento con antagonista del receptor de serotonina 5-HT<sub>3</sub>, ondansetrón, elimina el vómito incoercible.<sup>34</sup> En pacientes con síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias crónico el cuadro tarda más de 10 días en remitir. Deben restituirse las deficiencias alimentarias con un aporte nutricional íntegro.<sup>28,30</sup>

## Pronóstico

La mayoría de los niños, cuyo agente desencadenante es la leche, huevo, soya, arroz, trigo, cacahuate y avena, adquiere tolerancia a los 2-3 años.<sup>32</sup> En Polonia se demostró elevada prevalencia de adquisición temprana de tolerancia a la leche de vaca, del 62% al primer año de vida; 87% a los 2 años y 89% a los 3 años;<sup>37</sup> mientras que en Estados Unidos se registró el 28% a los 2 años, 53% a los 3, 65% a los 4 y 72% a los 5 años.<sup>32</sup> Un estudio en adultos españoles reportó tolerancia en el 16.8%, en promedio a los 6.2 años.<sup>35</sup>

## Enfermedad celiaca

La enfermedad celiaca, o enteropatía por gluten,<sup>42</sup> es una enfermedad autoinmune multisistémica,<sup>43</sup> caracterizada por inflamación crónica del intestino delgado, en individuos genéticamente predispuestos, que se exponen al gluten.<sup>44,45</sup> El gluten es una proteína que del trigo, la cebada y el centeno. Representa el 80-85% de la proteína total del trigo.<sup>44</sup>

## Prevalencia

La enfermedad celiaca puede manifestarse a cualquier edad; sin embargo se ha encontrado mayor prevalencia antes de los 10 años. En Europa y Oriente medio la prevalencia varía de 1:70 a 1:300 casos,<sup>43-45</sup> con predominio en mujeres (3:1).<sup>43</sup> Se consideran dos picos

importantes: en los primeros dos años de vida y en la tercera década de la vida.<sup>46-50</sup> Existe un incremento del 1% anual de personas afectadas en todo el mundo.<sup>44</sup>

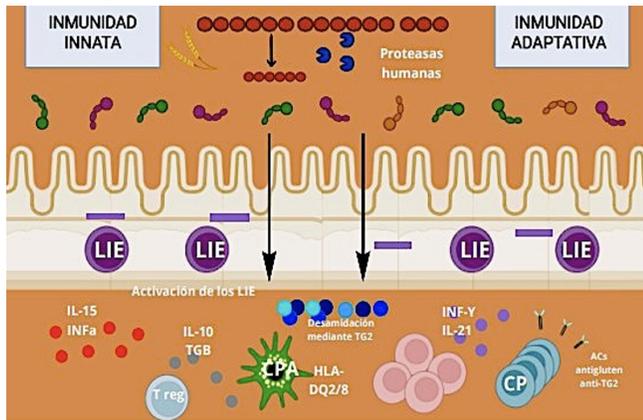
La prevalencia de enfermedad celiaca en México se estima del 0.5 al 0.7%, en 800,000 a 1,000,000 de pacientes,<sup>42</sup> con seroprevalencia de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (anti-tTG) y anticuerpos antiendomiso (EMA) de 0.59%, asociadas principalmente con HLA-DQ8: lo que resulta similar a la cifra mundial.<sup>43</sup> En pacientes con enfermedad celiaca, las células T CD4 específicas para gluten pueden desencadenar otras enfermedades autoinmunes, por ejemplo: diabetes mellitus tipo I (6% de niños y 9% de adultos), infertilidad (3.5% de mujeres), colon irritable (3%) y síndrome de Williams Beuren (23% de niños); incluso se ha informado artritis idiopática juvenil, hepatopatías autoinmunes, hemosiderosis pulmonar, psoriasis, dermatitis herpetiforme, entre otras. La enfermedad celiaca también aparece en familiares de primero y segundo grados.<sup>51,52</sup>

La susceptibilidad genética por HLA-DQ2 (heterodímero DQA1\*0501/DQB1\*201) se expresa en el 95% de los casos y el HLA-DQ8 (heterodímero HLA-DQB1\*0302) en el 5%.<sup>45</sup> Sin embargo, estos alelos pueden identificarse en el 40% de la población sana.<sup>47</sup>

## Fisiopatología

El gluten contiene dos proteínas: la gliadina (prolamina) y glutenina; las prolaminas en la cebada son hordeínas; en el centeno: secalinas, y en avena: aveninas.<sup>47-55</sup>

Estos péptidos, con abundante concentración en prolaminas, se acumulan en el intestino delgado.<sup>49,54</sup> Al degradarse forman péptidos inmunogénicos que atraviesan el epitelio, y son reconocidos por linfocitos T CD4+ anti-gliadina (anti TGt), en el contexto de las células presentadoras de antígeno (CPA) con HLA-DQ2 o HLA-DQ8.<sup>52-55</sup> Y posteriormente se activa la respuesta inmune adaptativa por CD4+Th1 y innata por linfocitos intraepiteliales.<sup>53-55</sup> Se liberan citocinas proinflamatorias (INF- $\gamma$ ), metaloproteinasas y otros mediadores que inducen hiperplasia de las criptas, atrofia de las vellosidades, infiltración de células inflamatorias en la lámina propia y el epitelio (**Figura 4**).<sup>52-54</sup> El incremento



**Figura 4.** Fisiopatología de la enfermedad celíaca. En pacientes con enfermedad celíaca existen alteraciones de la respuesta inmune innata y adaptativa.

Inmunidad Innata: IL15 activa linfocitos intraepiteliales (LIE) y las células NK; Inmunidad tardía: CD4+ expresa citocinas pro-inflamatorias e INF-γ; CPA: célula presentadora de antígeno; CP: célula plasmática.

Adaptado: Revista Microbiota y Enfermedad Celíaca.

de IL-15 en los enterocitos activa a los linfocitos intraepiteliales tipo NK, con acción citotóxica,<sup>53</sup> que destruye las células epiteliales intestinales y aumenta la permeabilidad, lo que provoca diarrea, distensión, y dolor abdominal.<sup>54</sup>

### Cuadro clínico

Los síntomas en pacientes con enfermedad celíaca varían de uno a otro caso.<sup>49</sup> La manifestación puede ser intestinal, extraintestinal, o combinada.<sup>55</sup>

La forma intestinal es más frecuente en niños. En menores de tres años provoca diarrea, pérdida de apetito, distensión abdominal y retraso en el crecimiento.<sup>50</sup> Los niños mayores y los adultos manifiestan diarrea, inflamación, estreñimiento, dolor abdominal y pérdida de peso.<sup>51</sup>

### Cuadros extraintestinales

Aparecen en el 40% de los casos, con anemia microcítica por deficiencia de hierro y malabsorción; o anemia macrocítica por deficiencia de ácido fólico y/o vitamina B12.<sup>50</sup> La osteopenia u osteoporosis afectan al 70%, y se

originan por malabsorción de calcio y vitamina D<sub>3</sub>.<sup>51</sup> En los niños existe retraso del crecimiento, defectos del esmalte dental, estomatitis aftosa (20%)<sup>50</sup> e hipertransaminasemia (40-50%) por translocación de antígenos bacterianos al hígado, derivados del aumento de la permeabilidad intestinal.<sup>51</sup> Puede ocurrir menarquia tardía, amenorrea, aborto espontáneo recurrente, parto prematuro, menopausia temprana y cambios en la concentración y movilidad de los espermatozoides.<sup>52</sup> Los síntomas neurológicos incluyen: migraña, parestesia, neuroinflamación, ansiedad y depresión. La ataxia del gluten es una idiopática, relacionada con serología celíaca positiva, que disminuye con la dieta libre de gluten.<sup>46,51</sup>

### Enfermedad celíaca resistente al tratamiento

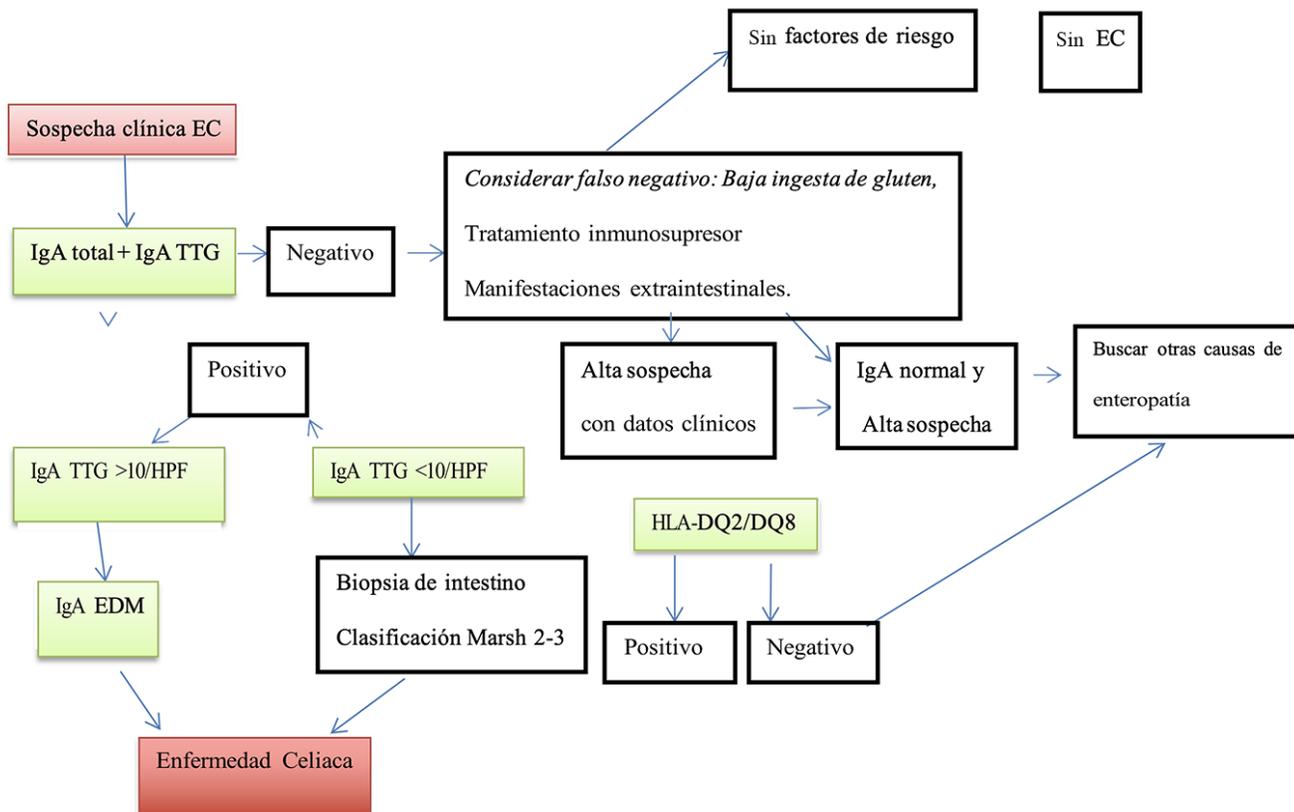
Se diagnostica en pacientes mayores de 50 años, y rara vez en jóvenes. La incidencia varía del 0.04 a 1.5%. Provoca síntomas persistentes y malabsorción, aun con la dieta libre de gluten durante 12 meses o más.<sup>55</sup>

### Diagnóstico

Debe llevarse a cabo la anamnesis minuciosa, con exploración física completa. Se sugiere el algoritmo diagnóstico (**Figura 5**) mediante la determinación de anti-tTG IgA, y en niños menores de dos años determinar la concentración de anticuerpos IgG antigliadina deaminada (anti DGP) y anticuerpos antiendomisio (EMA).<sup>51</sup> Las pruebas séricas pueden dar un resultado falso negativo en: deficiencia selectiva de IgA, dieta libre de gluten y consumo de inmunosupresores; por tanto, no debe suspenderse la ingesta de gluten mínimo cuatro semanas antes de llevar a cabo los estudios de laboratorio. En caso de tener un familiar afectado, se sugiere realizar el tamizaje.<sup>51</sup> La deficiencia selectiva de IgA incrementa 10 a 20 veces la probabilidad de padecer enfermedad celíaca.<sup>53</sup> Las guías de enfermedad celíaca de 2020 para niños indican que la determinación de IgA-tTG con títulos 10 veces mayores del límite superior normal, e IgA-EMA positivo, confirman el diagnóstico de la enfermedad.<sup>50</sup>

La endoscopia con obtención de biopsia intestinal está indicada o existen títulos de IgA-tTG 10 veces por arriba del límite superior normal. No se recomienda la endoscopia de control después de iniciar la dieta libre de gluten.<sup>49</sup>





**Figura 6.** Algoritmo diagnóstico para enfermedad celiaca en niños, adolescentes y adultos.

EC: enfermedad celiaca; IgA tTG: anticuerpo IgA anti-transglutaminasa tisular; IgA EDM: anticuerpos IgA vs endomisio. Modificado de: Husby S, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;70 (1):141-56.<sup>47</sup>

### Enfermedad celiaca del adulto

El diagnóstico de enfermedad celiaca en pacientes adultos requiere cuatro criterios: 1) manifestación de los síntomas, 2) identificación de HLA DQ2/DQ8, 3) serología positiva y 4) características histológicas de las biopsias duodenales (clasificación de Marsh).<sup>54,55</sup> La malabsorción con diarrea crónica, pérdida de peso y astenia son excepcionales, pero pueden provocar caquexia, sarcopenia, hipoalbuminemia y alteraciones electrolíticas.<sup>53</sup>

### Tratamiento

El tratamiento y seguimiento se llevan a cabo con un equipo multidisciplinario, e incluye vigilancia de los síntomas extraintestinales y determinación de los valores de hemoglobina, aminotransferasas, hierro, vitaminas

D y B<sub>12</sub>, y perfil tiroideo.<sup>53</sup> El nutriólogo deberá diseñar la dieta libre de gluten. En pacientes con apego al tratamiento disminuyen los síntomas luego de seis meses y reportan resultados negativos de anticuerpos a los dos años.<sup>39,54</sup> La contaminación de alimentos con gluten es frecuente. Los productos empaquetados libres de gluten deben contener menos de 20 ppm.<sup>43</sup> Pueden requerirse suplementos con multivitamínicos, además de hierro libre de gluten.<sup>44</sup> También puede haber intolerancia a la lactosa por atrofia de las vellosidades en forma transitoria. En pacientes con distensión abdominal o diarrea, aun con la dieta libre de gluten estricta, se sugiere indicar una dieta sin lactosa mientras desaparecen los síntomas.<sup>46</sup>

Los corticosteroides (budesonida o prednisona) se prescriben en pacientes con enfermedad celiaca resistente al tratamiento convencional.<sup>43</sup> En los casos

graves deberá considerarse el ingreso hospitalario, hidratación por vía intravenosa, corrección electrolítica y dieta libre de gluten.<sup>55</sup>

### Pronóstico

Dependerá del apego a la dieta libre de gluten, que se favorece con el empoderamiento del paciente. Esto incluye: definir qué es el gluten y conocimiento de la enfermedad celiaca, qué alimentos y empaques lo contienen, adecuada lectura y comprensión de etiquetas, identificar gluten oculto y contaminación cruzada, y apego al tratamiento. La enfermedad celiaca es incurable, y el apego al tratamiento será de por vida.<sup>49</sup>

### Síndrome de Heiner

El síndrome de Heiner, o hemosiderosis pulmonar inducida por la leche de vaca, es una alergia alimentaria no mediada por IgE que afecta el tejido linfóide asociado con los bronquios de neonatos y niños pequeños, causando disfunción crónica del conducto respiratorio.<sup>24</sup> Esta enfermedad fue definida por Heiner, quien evaluó siete pacientes con cuadro clínico de tos crónica, taquipnea, sibilancias, estertores, fiebre recurrente, retraso en el crecimiento, antecedentes familiares de alergia a las proteínas de la leche de vaca,<sup>24,25</sup> hemoptisis por hemorragia pulmonar y anemia por deficiencia de hierro.<sup>56,57</sup>

### Etiología

El síndrome de Heiner puede originarse por leche de vaca homogeneizada, en neonatos alimentados con fórmula; o por otras proteínas alimentarias en niños mayores (soya, huevo, cerdo, trigo y maní).<sup>24,58</sup>

### Fisiopatología

El mecanismo inmunológico se desconoce. Es factible que participe la hipersensibilidad tipo III y IV;<sup>24,59</sup> aunque también la aspiración de leche en pacientes con algún mecanismo de deglución descoordinado o con reflujo gastroesofágico puede tener un papel concurrente.<sup>60</sup>

Se ha propuesto que el exceso de antígeno en las proteínas de leche de vaca provoca la formación de complejos inmunes IgG, lo que permite la fijación del complemento, formando depósitos visibles por inmunofluorescencia.<sup>59</sup> Los complejos circulantes se alojan

en las vénulas poscapilares del pulmón, formando infiltrados irregulares que generan vasculitis, atrayendo linfocitos y monocitos a la zona.<sup>60</sup> Aunque el síndrome de Heiner constituye una alergia alimentaria no mediada por IgE, puede exacerbarse por hipersensibilidad tipo I concomitante (alergia alimentaria mixta).<sup>5</sup>

En aspirados bronquiales o lavados gástricos pueden identificarse macrófagos con alta cantidad de hierro (teñidos con azul de Prusia) y acumulación anormal de hemosiderina en las biopsias de pulmón.<sup>24</sup>

### Cuadro clínico

El inicio ocurre entre el primero y los 48 meses de edad (rango 5 días a 5 años). Los pacientes suelen tener antecedentes familiares de atopia. La historia médica es inespecífica. Los síntomas respiratorios incluyen: tos persistente, disnea, taquipnea, sibilancias, producción de esputo y estertores.<sup>60</sup> Se ha reportado neumonía resistente a los antibióticos.<sup>24</sup> Puede haber fiebre intermitente, anorexia progresiva y retraso en el crecimiento.<sup>57</sup> En 50% de los casos hay vómito o diarrea, hipertrofia del tejido linfóide con hepatomegalia, esplenomegalia y crecimiento de adenoides.<sup>61</sup> Es raro encontrar rinitis crónica, otitis media recurrente, hemoptisis episódicas, y síntomas gastrointestinales. Los exámenes de laboratorio informan anemia grave por deficiencia de hierro, eosinofilia y marcadores inflamatorios elevados.<sup>60</sup>

La enfermedad puede complicarse con afectación cardiopulmonar: hipoventilación alveolar, hemorragia pulmonar aguda masiva, hipertensión pulmonar y cor pulmonale; o con problemas nefrológicos como glomerulonefritis semilunar.<sup>60</sup> La hemoptisis episódica, por hemorragia pulmonar con episodios repetidos de sangrado intraalveolar, evoluciona a fibrosis pulmonar y anemia severa.<sup>61</sup> En las radiografías de tórax se observan áreas de atelectasia, consolidación, opacidades reticulares, engrosamiento pleural y/o linfadenopatía hilar.<sup>24</sup>

### Diagnóstico

Se establece con tres criterios para conclusión convincente. El diagnóstico de síndrome de Heiner es similar al de pacientes con: A) síntomas pulmonares e infiltrados en la radiografía de tórax o hemosiderosis pulmonar; B) curación después del retiro de la leche; y C)

recurrencia después de la reintroducción de leche. Por tanto, se habla de enfermedad probable si existe (A) + (B), y enfermedad convincente con (A) + (B) + (C).<sup>60</sup>

La mayoría de los pacientes con síndrome de Heiner tiene precipitinas positivas en la leche,<sup>59</sup> pero debido a que se identifican en el 1% de los niños sanos y en el 4 al 6% de niños con trastornos crónicos, por ejemplo: enfermedad celiaca, síndrome de Down, fibrosis quística, síndrome de Wiskott- Aldrich, deficiencia de IgA y síndrome de Hurler, no se consideran en los nuevos criterios diagnósticos.<sup>60</sup>

### Diagnóstico diferencial

El síndrome de Heiner provoca síntomas y signos de enfermedad respiratoria crónica; por tanto, debe establecerse el diagnóstico diferencial con neumonía por aspiración, infecciones agudas y crónicas de la vía respiratoria inferior, micosis, inmunodeficiencias, fibrosis quística, tuberculosis, asma, aspiración crónica, neumonitis por hipersensibilidad y HPI.<sup>58</sup> Tanto la HPI como el síndrome de Heiner pueden ocasionar anemia, tos, disnea, retraso del crecimiento y episodios recurrentes de hemoptisis.<sup>61</sup>

### Tratamiento

El cuadro remite al suspender el consumo de leche de vaca. El diagnóstico temprano previene las secuelas (fibrosis pulmonar) y aumenta la tasa de supervivencia.<sup>60</sup>

El tratamiento incluye la eliminación de la leche de vaca por completo y medidas de apoyo: transfusiones de sangre y soporte respiratorio. En la mayoría de los casos, la eliminación de la leche de vaca disminuirá los síntomas.<sup>24</sup> Algunos niños muestran tolerancia espontánea a la leche pasteurizada o hervida.<sup>60</sup> La mayoría se cura del síndrome de Heiner en pocos años, pero quienes muestran resistencia al tratamiento requieren la prescripción de corticosteroides<sup>9</sup> e inmunomoduladores (rituximab).<sup>60</sup>

## CONCLUSIONES

La alergia alimentaria no mediada por IgE incluye un amplio espectro de enfermedades con síntomas, fisiopatología y métodos diagnósticos variados. Puesto que

carecen de biomarcadores, se requiere un alto índice de sospecha para identificarlas. La historia clínica, semiología de los síntomas y cuadro clínico son decisivos para establecer el diagnóstico certero. Los pacientes con este tipo de enfermedades requieren la suspensión del alérgeno alimentario causal, con la intención de curar la hipersensibilidad. El diagnóstico oportuno y adecuado evitará las secuelas y el pronóstico será favorable, lográndose una buena calidad de vida en la mayoría de los pacientes.

### Conflictos de interés

No existen conflictos de interés para ninguno de los autores.

### Financiamiento

Declaramos que el presente artículo no tuvo ninguna fuente de financiamiento para su elaboración, ya que se trata de una revisión bibliográfica.

## REFERENCIAS

1. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2016; 16 (12): 751-765. doi: 10.1038/nri.2016.111
2. Anvari S, Miller J, Yeh C-Y, et al. IgE-mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 57 (2): 244-260. doi: 10.1007/s12016-018-8710-3
3. Kim EH, Wesley B. Immunological basis of food allergy. IgE-mediated, non- IgE mediated, and tolerance. In: Ebisawa M, Ballmer-Weber B, Vieths S, et al, editores. *Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice. Chemical Immunology and Allergy*. 1ª ed. Basilea, Suiza: Karger; 2015 (101): 8-17.
4. Shoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children- EuroPrevall Birth cohort. *Allergy* 2015; 70: 963-972. doi: 10.1111/all.12630
5. Al-Iede M, Sarhan L, Alshrouf MA, et al. Perspectives on Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergy in Pediatrics: A review of current evidence and guidelines. *J Asthma Allergy* 2023; 16: 279-291. doi: 10.2147/JAA.S284825.
6. Sjölund J, Kull I, Bergström A, et al. Allergy-related diseases in childhood and risk for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders at 16 years - a birth cohort study. *BMC Med* 2021; 19 (1): 214. doi: 10.1186/s12916-021-02069-3



7. D'Auria E, Salvatore S, Acunzo M, et al. Hydrolysed formulas in the management of cow's milk allergy: New insights, pitfalls and tips. *Nutrients* 2021; 13 (8): 2762. doi: 10.3390/nu13082762.
8. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Shoeil MS, et al. Non-IgE mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (5): 1114-1124. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.025
9. Meyer R, Chebar LA, Fleischer DM, et al. Diagnosis and management of non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants-an EAACI position paper. *Allergy* 2020; 75 (1): 14-32. doi: 10.1111/all.13947
10. Martin VM, Virkud YV, Seay H, et al. Prospective assessment of pediatrician-diagnosed food-protein induced allergic proctocolitis by gross or occult blood. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 8 (5): 1692-1699. doi: 10.1016/j.jaip.2019.12.029.
11. Mennini M, Fiocchi AG, Cafarotti A, et al. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol. *World Allergy Organ J* 2020; 13: 100471. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100471
12. Su K, Cetinbas M, Martin VM, et al. Early infancy dysbiosis in food protein-induced enterocolitis syndrome: a prospective cohort study. *Allergy* 2023; 78 (6): 1595-1604. doi: 10.1111/all.15644
13. Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. *Nutrients* 2020; 12 (7): 2086. doi: 10.3390/nu12072086.
14. Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36 (3): 172-184. doi: 10.2500/aap.2015.36.3811.
15. Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, et al. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14 (Suppl 2): 83-91. doi: 10.1186/s13223-018-0285-2.
16. Mathew M, Leeds S, Nowak-Węgrzyn A. Recent Update in Food Protein- Induced Enterocolitis Syndrome: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2022; 14 (6): 587-603. doi.org/10.4168/aaair.2022.14.6.587
17. Heine RG. Gastrointestinal Food Allergies. In: Ebisawa M, Ballmer-Weber B, Vieths S, et al, editores. *Food Allergy: Molecular Basis and Clinical Practice*. Chemical Immunology and Allergy. 1ª ed. Basilea, Suiza: Karger; 2015 (101): 171-180. doi: 10.1159/000371700
18. Biermé P, Nowak-Węgrzyn A, Caubet JC. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29 (6): 697-703. doi: 10.1097/MOP.0000000000000554.
19. Bognanni A, Fiocci A, Arasi S, et al. WAO Diagnosis and rationale for action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update. *World Allergy Organ J* 2024; 17 (4): 100888. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100888
20. Lai FP, Yang YJ. The prevalence and characteristics of cow's milk protein allergy in infants and young children with iron deficiency anemia. *Pediatr Neonatol* 2018; 59 (1): 48-52. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.01.004.
21. Moscheo C, Licciardello M, Samperi P, et al. New insights into iron deficiency anemia in children: a practical review. *Metabolites* 2022; 12 (4): 289. doi: 10.3390/metabo12040289
22. Espín JB, Díaz MJ, Blesa BL, et al. Alergia a las Proteínas de leche de vaca no mediada por IgE. *An Pediatr* 2019; 90 (3): 191. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.11.007
23. Venter C, Brown T, Meyer R, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 26. doi: 10.1186/s13601-017-0162-y
24. Ortega-Espinosa A, Martínez-Benaiges MA, Rojas-Pineda NA, et al. Hematemesis en un neonato con síndrome de Heiner. Informe de caso. *Rev Alerg México* 2021; 68 (3): 209-213. doi: 10.29262/ram.v68i3.901
25. Liu XY, Huang XR, Zhang JW, et al. Hematochezia in one boy with syndrome of Heiner. *Pediatr Front* 2019; 7: 551-555. doi: 10.3389/fped.2019.00551
26. Anvari S, Ruffner MA, Nowak-Węgrzyn A. Current and future perspectives on the consensus guideline for food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Allergol Intern* 2024; 73 (2): 188-195. doi: 10.1016/j.alit.2024.01.006
27. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the adverse reactions to foods committee. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol* 2017; 139 (4): 1111-1126.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966
28. Hartono S, Zidan E, Sitaula P, et al. Pearls and pitfalls in food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Allergy Asthma Proc* 2023; 44 (5): 368-373. doi: 10.2500/aap.2023.44.230047
29. Mehr S, Frith K, Barnes EH, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (5): 1323-30. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.027
30. Ocak M, Akarsu A, Sahiner UM, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Current practices in oral food challenge. *Allergy Asthma Proc* 2021; 42 (4): 343-349. doi: 10.2500/app.2021.42.210042
31. Akashi M, Kaburagi S, Kajita N, et al. Heterogeneity of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Allergol Int* 2024; 73 (2): 196-205. doi: 10.1016/j.alit2024.02.001

32. Wang KY, Lee J, Cianferoni A, et al. Food Protein–Induced Enterocolitis Syndrome Food Challenges: Experience from a Large Referral Center. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (2): 444-450. doi: 10.1016/j.jaip.2018.09.009
33. Akashi M, Hayashi D, Kajita N, et al. Recent dramatic increase in patients with food protein–induced enterocolitis syndrome (FPIES) provoked by hen’s egg in Japan. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10 (4): 1110-1112.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.007
34. Nowak-Węgrzyn A, Warren CM, Brown-Whitehorn T, et al. Food protein–induced enterocolitis syndrome in the US population–based study. *J Allergy Clinical Immunol* 2019; 144 (4): 1128-1130. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.032
35. González-Delgado P, Muriel J, Jiménez T, et al. Food Protein–Induced Enterocolitis Syndrome in Adulthood: Clinical characteristics, prognosis, and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10 (9): 2397-2403. doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.006
36. Lange L, Gernert S, Berger M, et al. Different patterns of foods triggering FPIES in Germany. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10 (4): 1063-1069. doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.033
37. Bulsa K, Standowicz M, Baryta-Pankiewicz E, et al. Chronic Milk-dependent food protein-induced enterocolitis syndrome in children from West Pomerania region. *Nutrients* 2021; 13 (11): 4137. doi: 10.3390/nu13114137
38. Kim YI, Joo JY, Jung YH, et al. Differentiation of food protein-induced enterocolitis syndrome misleading to necrotizing enterocolitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022; 128 (2): 193-198. doi: 10.1016/j.anai.2021.09.024
39. Lenfestey MW, de la Cruz D, Neu J. Food Protein–Induced Enterocolitis Instead of Necrotizing Enterocolitis? A Neonatal Intensive Care Unit Case Series. *J Pediatr* 2018; 200: 270-273. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.04.048
40. Suzuki H, Morisaki N, Nagashima S, et al. A nationwide survey of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants. *Allergol Int* 2024; 73 (2): 264-274. doi: 10.1016/j.alit.2023.10.003
41. Suzuki H, Tsutsumi Y, Morita H, et al. Cord blood eosinophilia precedes neonatal onset of food-protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Allergol Int* 2021; 70 (2): 262-265. doi: 10.1016/j.alit.2020.10.004
42. Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves-Tavares RG, et al. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México. *Rev Gastroenterol Méx* 2018; 83 (4): 434-450. doi: 10.1016/j.rgm.2018.05.005.
43. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, et al. ESPGHAN position paper on management and follow-up of children and adolescents with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75 (3): 369-386. doi: 10.1097/MPG.0000000000003540
44. Lebwohl B, Sanders DS, Green PH. Coeliac disease and dermatitis herpetiformis. Authors’ reply. *Lancet* 2018; 392 (10151): 917. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31894-4
45. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the study of coeliac disease guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J* 2019; 7 (5): 583-613. doi: 10.1177/2050640619844125
46. Cobos-Quevedo OJ, Hernández-Hernández GA, Remes-Troche JM. Trastornos relacionados con el gluten: panorama actual. *Med Int Méx* 2017; 33 (4): 487-502.
47. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70 (1): 141-156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497
48. Green PHR, Paski S, Ko CW, et al. AGA clinical practice update on management of refractory celiac disease: Expert review. *Gastroenterol* 2022; 163 (5): 1461-9. doi: 10.1053/j.gastro.2022.07.086
49. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. American College of gastroenterology guidelines update: Diagnosis and management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2023; 118 (1): 59-76. doi: 10.14309/ajg.0000000000002075
50. Jimenez J, Loveridge-Lenza B, Horvath K. Celiac disease in children. *Pediatr Clin North Am* 2021; 68 (6): 1205-1219. doi: 10.1016/j.pcl.2021.07.007
51. Dunne MR, Byrne G, Chirido FG, et al. Coeliac disease pathogenesis: the uncertainties of a well-known immune mediated disorder. *Front Immunol* 2020; 11: 1374. doi: 10.3389/fimmu.2020.01374
52. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 2019; 17 (1): 142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z
53. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, et al. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: A review. *JAMA* 2017; 318 (7): 647-656. doi: 10.1001/jama.2017.9730
54. Marsh MN, Rostami K. What is A normal intestinal mucosa? *Gastroenterol* 2016; 151 (5): 784-788. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.030
55. Malamut G, Cording S, Cerf-Bensussan N. Recent advances in celiac disease and refractory celiac disease. *F1000Res*. 2019; 8: 969. doi: 10.12688/f1000research.18701.1
56. Robertson G, Goodman B, Choksi R, et al. A case of dose-dependent Heiner syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11 (6): 1967-1968. doi: 10.1016/j.jaip.2023.03.013.
57. Selcan KA, Ünal A, Celik U. A different clinical presentation of Heiner syndrome: The case of diffuse alveolar hemorrhage causing massive hemoptysis and hematemesis. *Resp Med Case Rep* 2019 (26): 206-208. doi: 10.1016/j.rmcr.2019.01.019

58. Forero-Molina M, Meyer A, Zeitlin P, et al. The milk problem in Heiner Syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022; 129 (5): S149. doi: 10.1016/j.anai.2022.08.939
59. Pérez-Armendáriz LA, Nava-Hernández MP, Amador-Robles M, et al. Mecanismos fisiopatológicos de alergia a alimentos. *Alergia Asma Inmunol Pediatr* 2021; 30 (2): 54-57. doi: 10.35366/101643
60. Arasi S, Mastroilli C, Pecoraro L, et al. Heiner Syndrome and Milk Hypersensitivity: An Updated overview on the current evidence. *Nutrients* 2021; 13 (15): 1-12. doi: 10.3390/nu13051710
61. Lee J, Park M, Jung J, et al. Children with Heiner Syndrome: A Single-Center Experience. *Children* 2021; 8 (12): 1110. doi: 10.3390/children8121110

## Reacciones adversas por anticuerpos monoclonales en el tratamiento de enfermedades alérgicas. Posicionamiento de Grupo: Comité de Alergia a Medicamentos del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia (CMICA 2024-2025)

### Adverse reactions due to monoclonal antibodies in the treatment of allergic diseases. Group Positioning: Comité de Alergia a Medicamentos del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia (CMICA 2024-2025).

Rosalaura Virginia Villarreal-González,<sup>1,2</sup> Pablo Perea-Valle,<sup>3</sup> Alira Fraga-Olvera,<sup>4</sup> Anabel Ávila-Lara,<sup>5</sup> Angélica Delgado-Bañuelos,<sup>6</sup> Carlos Alberto Correa-Serrano,<sup>2</sup> Carolina García-Rosas,<sup>7</sup> César Daniel Alonso-Bello,<sup>8</sup> Germán Agustín Rico-Solís,<sup>9</sup> Itzel Vianey Ochoa-García,<sup>10</sup> Jennifer Ramírez-Heredia,<sup>11</sup> Kitziya González-Juárez,<sup>12</sup> Maciel Monserrat Moreno-González,<sup>13</sup> Margarita Ortega-Cisneros,<sup>10</sup> María de la Luz Hortensia García-Cruz,<sup>14</sup> María Isabel Arias-Martínez,<sup>15</sup> Nayeli Servín-Suárez,<sup>16</sup> Rosa María Cortés-Grimaldo,<sup>17</sup> Silvia Paulina Ruiz-López,<sup>18</sup> Yahvéh Zecua-Nájera,<sup>19</sup> Diana Estefanía Cadenas-García<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Servicio de Oncología, Centro Universitario Contra el Cáncer. Facultad de Medicina, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>2</sup> Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías", ISSSTE, Zapopan, Jalisco.

<sup>3</sup> Benito Juárez, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Hospital Amerimed Playa del Carmen, Quintana Roo; Medical Concierge México.

<sup>5</sup> Hospital ISSSTE Tláhuac, Ciudad de México.

<sup>6</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 58, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. León, Guanajuato, México.

<sup>7</sup> Hospital General de Ensenada, Infatum Especialidades Pediátricas. Ensenada, Baja California.

<sup>8</sup> Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Juárez De México, Secretaría de Salud, México.

<sup>9</sup> Hospitales Puerta de Hierro Colima, Colima, México

<sup>10</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Departamento de Inmunología Clínica y Alergia, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>11</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI; Hospital MAC, Irapuato, Guanajuato, México.

<sup>12</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 8, Córdoba, Veracruz

<sup>13</sup> Hospital General de Zona 36 IMSS, Coatzacoalcas, Veracruz.

<sup>14</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Ciudad de México.

<sup>15</sup> Hospital General Regional 1, Querétaro; Hospital Ángeles Centro Sur, Querétaro.

<sup>16</sup> Núcleo Médico Galenos, La Piedad, Michoacán.

<sup>17</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente. Departamento de Inmunología Clínica y Alergia, Reumatología, Dermatología, Genética, Medicina Interna y Pediatría. Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>18</sup> IMSS HGZ 21 León, Guanajuato / Hospital Ángeles León.

<sup>19</sup> Centro Médico San Carlos, Tlaxcala, Tlaxcala, México.

#### Correspondencia

Rosalaura Virginia Villarreal González  
rosalauravillarreal@gmail.com

#### Resumen

**Antecedentes:** Los anticuerpos monoclonales representan una opción de tratamiento en pacientes con enfermedades alérgicas, autoinmunes, oncológicas, entre otras. Su función consiste en inhibir las interacciones entre moléculas efectoras y sus receptores específicos. Sin embargo, el aumento de su prescripción ha provocado un incremento de las reacciones adversas a medicamentos. Este tipo de reacciones son respuestas dañinas e inesperadas a tratamientos terapéuticos. Se dividen en tipo A, relacionadas con la acción del medicamento y sus interacciones, y tipo B, asociadas con reacciones de hipersensibilidad.

**Objetivos:** Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la prescripción de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de enfermedades alérgicas, abordando la farmacocinética, farmacodinámica, posología, contraindicaciones y reacciones adversas.

**Metodología:** La búsqueda de información se realizó en las principales bases de datos médicas, acerca de los anticuerpos monoclonales para el tratamiento de enfermedades alérgicas. La búsqueda se limitó a artículos originales, en idioma inglés y español, publicados entre 2014 y 2024. Se describe la actualización de la información relacionada con anticuerpos monoclonales para enfermedades alérgicas, incluyendo su mecanismo de acción, nombre comercial, indicaciones, posología, contraindicaciones y reacciones adversas.

**Conclusión:** La recopilación de datos acerca de medicamentos biológicos es decisiva para la comprensión integral y actualizada de su prescripción clínica. Conocer las reacciones adversas mejora el entendimiento del diagnóstico y la calidad de la atención médica.

**Palabras clave:** Anticuerpos monoclonales; Reacción adversa a medicamentos; Reacciones de hipersensibilidad; Farmacocinética; Farmacodinámica; Posología; Contraindicaciones; Reacciones adversas.

Recibido: 12-08-2024  
 Aprobado: 29-10-2024  
 Publicado: 30-03-2025

<https://doi.org/10.29262/ram.v72i1.1433>

#### ORCID

|  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| Rosalaura Virginia Villarreal González | Itzel Vianey Ochoa García             |
| 0000-0002-6023-6934                    | 0000-00002-5977-3230                  |
| Pablo Perea Valle                      | Jennifer Ramírez                      |
| 0000-0003-0157-3321                    | Heredia                               |
| Alira Fraga Olvera                     | 0000-0002-0661-9432                   |
| 0000-0003-0192-0805                    | Kitzia González Juárez                |
| Anabel Ávila Lara                      | 0000-0002-1165-6369                   |
| 0000-0002-7429-2259                    | Maciel Monserrat                      |
| Angélica Delgado                       | Moreno González                       |
| Bañuelos                               | 0009-0002-3836-0549                   |
| 0000-0003-1096-6549                    | Margarita Ortega                      |
| Carlos Alberto Correa Serrano          | Cisneros                              |
| 0000-0003-2220-1244                    | 0000-0002-4285-6769                   |
| Carolina García Rosas                  | María de la Luz Hortensia García Cruz |
| 0009-0009-2338-9673                    | 0000-0002-5656-5196                   |
| César Daniel Alonso Bello              | 0000-0002-5249-2727                   |
| 0000-0002-5249-2727                    | María Isabel Arias                    |
| Germán Agustín                         | Martínez                              |
| Rico Solís                             | 0009-0000-5374-2321                   |
| 0000-0002-8003-4694                    | Nayeli Servín Suárez                  |

#### Abstract

**Background:** Monoclonal antibodies are a therapeutic option for allergy, autoimmune, oncological diseases, among others, and work by inhibiting interactions between effector molecules and their specific receptors. However, the increasing use of these drugs has led to an increase in adverse drug reactions (ADRs). ADRs are defined as unexpected responses to therapeutic treatments. They are divided into type A, derived from the pharmacokinetics of the treatment or as a host immune response type B.

**Objectives:** Review of the use of monoclonal antibodies in the treatment of allergic diseases, addressing key aspects such as pharmacokinetics, pharmacodynamics, posology, contraindications and adverse reactions.

**Methodology:** A search of major medical databases on monoclonal antibodies for the treatment of allergic diseases was conducted. It was limited to original articles in English and Spanish, published between 2014 and 2024.

**Results:** Monoclonal antibodies for allergic diseases are described, including their mechanism of action, trade name, indications, posology, contraindications and adverse reactions.

**Conclusion:** The collection of data on biological drugs is crucial for a comprehensive and up-to-date understanding of their clinical use. Understanding adverse reactions improves diagnosis and the quality of medical care.

**Keywords:** Monoclonal antibodies; Adverse reactions to drugs; Hypersensitivity reactions; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Posology; Contraindications; Adverse reactions.

## ANTECEDENTES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define un fármaco biológico al producto proteico bioterapéutico creado mediante tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante.<sup>1</sup> El nombre de un anticuerpo monoclonal se compone de: un prefijo específico, dos subelementos que indican el objetivo y la fuente del anticuerpo (“u” humano, “o” ratón, “xi” quimérico con 25% murino, “zu” humanizado con 2-5% murino), y el sufijo común “mab”.<sup>2</sup>

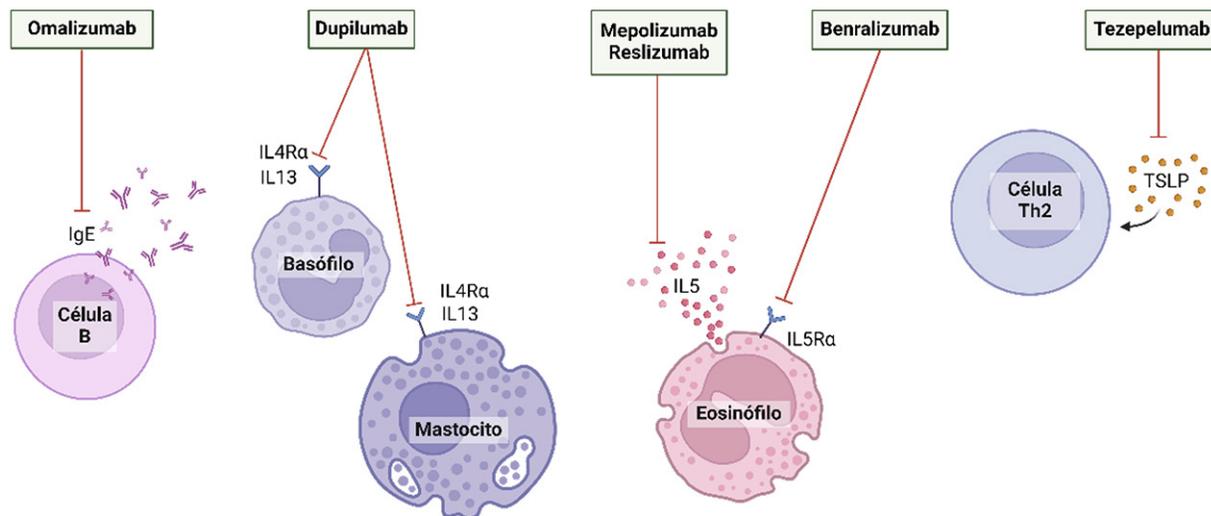
Los anticuerpos monoclonales representan una opción de tratamiento en pacientes con enfermedades alérgicas, autoinmunes, oncológicas, entre otras. Su función

consisten en inhibir las interacciones entre moléculas efectoras y sus receptores específicos, o bloquear receptores funcionales.<sup>3</sup> **Figura 1**

El aumento de su prescripción ha provocado un incremento de las reacciones adversas a medicamentos.<sup>2</sup>

Las reacciones adversas a medicamentos son respuestas perjudiciales, inesperadas e indeseadas de algún tratamiento, a dosis prescritas para prevención, diagnóstico o protocolo de tratamiento.<sup>4</sup> Estas reacciones se clasifican en: 1) tipo A, que dependen de la acción del medicamento, dosis, farmacocinética, condiciones médicas e interacciones; y 2) tipo B, menos definidas





**Figura 1.** Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales prescritos en pacientes con enfermedades alérgicas.

y relacionadas con el sistema inmunológico, mayoritariamente reacciones de hipersensibilidad (tipos I, III y IV, que representan el 15% de todas las reacciones adversas a medicamentos).<sup>5</sup>

Las reacciones adversas de los fármacos biológicos, por su alta inmunogenicidad, difieren de las de los fármacos convencionales. Pichler propuso una nueva clasificación: Tipo alfa, por aumento de citocinas sistémicas, que se manifiestan con síndrome de liberación de citocinas y fiebre, fatiga, mialgia y síntomas gastrointestinales; Tipo beta, reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE, IgG, complemento o células T; Tipo gamma, por inmunosupresión del fármaco, facilitando infecciones o autoinmunidad; Tipo delta, por inhibición de moléculas sobreexpresadas en tumores; y Tipo épsilon, no relacionadas con el sistema inmunológico.<sup>6</sup>

Las reacciones adversas por anticuerpos monoclonales son menos frecuentes en los completamente humanos o humanizados, pues generan menor respuesta inmunogénica. Dependen del mecanismo implicado o excipientes alérgicos.<sup>7</sup> La Sociedad Española de Reumatología reportó 16,361 reacciones adversas en 6754 pacientes que recibieron anticuerpos monoclonales, principalmente anti-TNF- $\alpha$ , de los que 2788 fueron graves y 215 mortales.<sup>6</sup>

En la actualidad, por tratarse de estrategias de tratamiento personalizadas y específicas, se consideran prometedoras para el tratamiento de enfermedades alérgicas. Su indicación en pacientes con asma, dermatitis atópica, alergia alimentaria, urticaria, entre otras, ha mostrado un incremento significativo.<sup>3</sup>

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue: describir la prescripción de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de enfermedades alérgicas, abordando la farmacocinética, farmacodinámica, posología, contraindicaciones y reacciones adversas.

## METODOLOGÍA

La búsqueda de información se llevó a cabo en las principales bases de datos médicas, acerca de la aplicación de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de enfermedades alérgicas. La revisión de la bibliografía abarcó aspectos clave: farmacocinética, farmacodinámica, posología, contraindicaciones, y otros factores relevantes de los biológicos empleados en estas enfermedades. Se limitó la búsqueda para artículos originales, publicados entre 2014 y 2024, en las bases Scopus, Web of Science, MEDLINE y EMBASE, en idioma inglés y español.

## Declaración de ética

La investigación se emprendió de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

## Omalizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado, producido a partir de una línea celular mamífera de ovario de hámster chino, mediante tecnología de ADN recombinante.<sup>8</sup>

## Mecanismo de acción

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo Inmunoglobulina G1 (IgG1) kappa. que se une selectivamente a la IgE. Los efectos específicos del medicamento incluyen:<sup>9-12</sup>

- 1) Reducción rápida de IgE libre sérica en el 99% de los casos después de dos horas de la administración.
- 2) Regulación negativa del receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) en basófilos, células dendríticas, mastocitos y monocitos en siete días.
- 3) Los receptores FcεRI en los basófilos disminuyen un 93% a los tres meses.
- 4) Disminución significativa de la cantidad de células dendríticas mieloides y plasmocitoides.
- 5) Disminución de la proliferación de células T dependientes de células dendríticas en cultivos estimulados con alérgeno de gato.
- 6) Disminución significativa de la capacidad de las células mononucleares en cultivo para liberar IL-5.
- 7) Reducción del aclaramiento de endotelina-1 en el aire exhalado de pacientes con asma.
- 8) Reducción del espesor de la pared bronquial y aumento del área endoluminal bronquial.

- 9) Reversibilidad de la remodelación en el epitelio ciliado y reducción en los espacios intracelulares y en el espesor de la membrana basal.

## Nombre comercial y presentación

Xolair® 150 mg, solución inyectable con jeringa precargada  
Xolair® 300 mg, solución inyectable con jeringa precargada  
Xolair® 150 mg, solución inyectable con pluma precargada  
Xolar® 300 mg, solución inyectable con pluma precargada

## Indicaciones (Cuadro 1)

- 1) Asma alérgica grave
- 2) Rinosinusitis crónica con pólipos nasales
- 3) Urticaria crónica espontánea<sup>9-15</sup>

## Indicaciones Off-Label

- 1) Pénfigo ampoloso
- 2) Gastritis eosinofílica y enteropatía sensible al gluten
- 3) Alergias alimentarias
- 4) Mastocitosis cutánea
- 5) Dermatitis atópica<sup>16,17</sup>

## Posología

La dosis recomendada en pacientes con asma es de 75 a 375 mg, por vía subcutánea; en rinosinusitis crónica y poliposis nasal, al igual que en los casos con alergia alimentaria mediada por IgE, 75 a 600 mg por vía subcutánea; en urticaria crónica espontánea de 150 a 300 mg por vía subcutánea, cada 2 a 4 semanas. La dosis se determina miligramos (mg) y la frecuencia por los valores de IgE total (IU/mL) medida antes del inicio del tratamiento y por peso en kilogramos (kg). **Figura 2**

| IgE basal (UI/mL) | Peso (kg) |           |           |           |           |           |           |           |            |             |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-------------|
|                   | ≥ 20 - 25 | > 25 - 30 | > 30 - 40 | > 40 - 50 | > 50 - 60 | > 60 - 70 | > 70 - 80 | > 80 - 90 | > 90 - 125 | > 125 - 150 |
| ≥ 30 - 100        | 75        | 75        | 75        | 150       | 150       | 150       | 150       | 150       | 300        | 300         |
| > 100 - 200       | 150       | 150       | 150       | 300       | 300       | 300       | 300       | 300       | 450        | 600         |
| > 200 - 300       | 150       | 150       | 225       | 300       | 300       | 450       | 450       | 450       | 600        |             |
| > 300 - 400       | 225       | 225       | 300       | 450       | 450       | 450       | 600       | 600       |            |             |
| > 400 - 500       | 225       | 300       | 450       | 450       | 600       | 600       |           |           |            |             |
| > 500 - 600       | 300       | 300       | 450       | 600       | 600       |           |           |           |            |             |
| > 600 - 700       | 300       |           | 450       | 600       |           |           |           |           |            |             |

**Administración cada dos semanas**

**Figura 2.** Dosis de omalizumab por vía subcutánea cada dos semanas, de acuerdo con el peso y la concentración sérica basal de IgE.<sup>1</sup>

**Cuadro 1.** Principales indicaciones de omalizumab (aprobadas por la FDA y en estudio)

| <b>Indicaciones aprobadas por la FDA</b>           |   |   |  |   |
|--|---|---|--|---|
| <b>Objetivo del tratamiento</b>                    | <b>Mecanismo de acción</b>  | <b>Grupos de edad</b>                     | <b>Dosis y vía de administración</b>   | <b>Eficacia</b>   |
| Asma alérgica grave (eosinofílica)                 | Impide la unión de la IgE al receptor de la IgE de alta afinidad en los basófilos y mastocitos. | Adolescentes mayores de 6 años y adultos. | La dosis deberá ajustarse según el peso y la concentración de IgE. La dosis máxima recomendada es de 600 mg cada dos semanas.    | Disminución de la estimulación con el alérgeno en un 90%.<br>Reducción de las exacerbaciones graves, visitas al servicio de urgencias; mejoría de la función pulmonar, disminución de los síntomas y mejoría en la calidad de vida. |
| Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) |   | Niños a partir de los 18 años.            | La dosis deberá ajustarse según el peso y la concentración de IgE. La dosis máxima recomendada es de 600 mg cada dos semanas.    | Disminución de SNOT, puntuación de pólipos (NPS), congestión nasal, eosinófilos, IgE, gravedad del asma y aumento de olfato.  |
| Urticaria crónica espontánea                       |   | Pacientes mayores de 12 años.             | 300 mg cada 4 semanas.   | Disminución de IgE sérica libre en un 95%. Las concentraciones de IgE total en suero aumentaron debido a la formación de complejos omalizumab-IgE, con una velocidad de eliminación más lenta comparada con la IgE libre.           |
| <b>Indicaciones en estudio (off label)</b>         |   |   |  |   |
| Pénfigo ampolloso                                  | Impide la unión de la IgE al receptor de IgE de alta afinidad en los basófilos y mastocitos.    | Pacientes mayores de 18 años.             | La dosis deberá ajustarse según el peso y la concentración de IgE. Dosis entre 100 y 525 mg cada 2 a 8 semanas durante 20 meses. | Disminución de anticuerpos IgE. Disminución de la prescripción de corticosteroides e inmunosupresores.  |
| Gastritis eosinofílica                             |   | A partir de los 18 años.                  | La dosis deberá ajustarse según el peso y la concentración de IgE.   | Disminución de los síntomas y de la concentración de IgE, con reducción de la eosinofilia, no estadísticamente significativa.   |
| Alergia alimentaria                                |   | Pacientes mayores de 18 años.             | La dosis deberá ajustarse según el peso y la concentración de IgE.   | Disminución de los síntomas y de la concentración de IgE, con reducción de la eosinofilia, con reducción significativa de la expresión de superficie de FcERI en los basófilos y células dendríticas.                               |
| Mastocitosis cutánea                               |   | Pacientes mayores de 18 años.             | La dosis deberá ajustarse según el peso y la concentración de IgE.   | Disminución significativa de la expresión de superficie de FcERI en los basófilos y células dendríticas.  |
| Dermatitis atópica                                 |   | Pacientes mayores de 18 años.             | La dosis deberá ajustarse según el peso y la concentración de IgE.   | Disminución de los síntomas (SCORAD) y mediciones de IgE, con reducción de la eosinofilia.  |



## Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.<sup>8</sup>

## Advertencias y precauciones

No está indicada en exacerbaciones agudas del asma ni en enfermedades autoinmunes, insuficiencia renal o hepática preexistentes. Puede haber anafilaxia por mecanismos mediados por IgE.<sup>8-19</sup>

Se han reportado casos de enfermedad del suero por la formación de inmunocomplejos, debido a la producción de anticuerpos contra omalizumab con mecanismos de hipersensibilidad tipo III. Los pacientes pueden padecer fiebre, artralgias, eritema y linfadenopatía.

Incluso se han informado eosinofilia sistémicas y cuadros de vasculitis, por ejemplo: granulomatosis eosinofílica con poliangéit. Puede exacerbar enfermedades parasitarias por helmintos.

## Interacciones con otros medicamentos

Omalizumab es medicamento seguro, la ficha técnica del fabricante refiere que no se elimina por bombas de flujo o mediante la vía del citocromo P450; por lo tanto, solo existe riesgo potencial para la interacción medicamento a medicamento.<sup>8</sup> La eliminación de anticuerpos monoclonales se lleva a cabo por el sistema retículo endotelial, por lo el complejo omalizumab-IgE se elimina de forma más lenta que la IgE sola. Existe evidencia con algunos anticuerpos monoclonales que los medicamentos inmunosupresores afectan su concentración sérica y tiempo de eliminación.<sup>18</sup>

Dentro de los que efectos adversos se han reportado: aumento de infecciones virales y riesgo de enfermedades parasitarias; por tanto, debe vigilarse estrechamente a los pacientes que reciben este tipo de medicamentos.<sup>19</sup> Aunque no se considera un medicamento, la inmunoterapia específica con alérgenos o venenos, concomitante con la indicación de omalizumab, ha informado disminución de efectos adversos con esta combinación.<sup>20</sup>

## Fertilidad, embarazo y lactancia

Omalizumab es transportado a través de la placenta. Los estudios en animales informan que las alteracio-

nes en la fertilidad no se han alterado, incluso con dosis diez veces mayores.<sup>1</sup> Recientemente, los estudios EXPECT, entre otros, evaluaron a neonatos y mujeres embarazadas expuestos a omalizumab, al menos con una dosis dentro de las 8 semanas anteriores a la concepción, y no encontraron un aumento significativo en las anomalías congénitas, prematuridad ni bajo peso al nacimiento.<sup>21,22</sup>

Los estudios en monos *Cynomolgus* identificaron concentraciones de omalizumab en la leche materna del 0.15% de los valores séricos maternos; la indicación de omalizumab durante la lactancia no ha demostrado aumento de infecciones.<sup>8,23,24</sup>

## Reacciones adversas

Omalizumab provoca reacciones sistémicas, efectos potenciales en malignidad, riesgo de enfermedad parasitaria y efectos inmunológicos; los más frecuentes son: reacciones en el sitio de inyección e infecciones virales, principalmente del sistema respiratorio.<sup>19</sup>

Las reacciones anafilácticas se han reportado en el 0.09% de los casos en las primeras dos horas de la aplicación, por lo que se recomienda vigilancia con las tres primeras aplicaciones. Otro tipo de reacción informada es la enfermedad del suero.<sup>25,26</sup>

Con el aumento de la prescripción de omalizumab se han evaluado a 40,000 pacientes por diferentes enfermedades, y aunque se han informado tumores en algunos casos, el riesgo de aparición no es mayor que el de la población general.<sup>27</sup>

## Dupilumab

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une a la subunidad alfa del receptor de Interleucina-4 (IL-4, IL-4R $\alpha$ ), inhibiendo la señalización de IL-4 a través del receptor Tipo I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) y, a su vez, a la interleucina 13 (IL-13) a través del receptor de Tipo II (IL4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ).<sup>28</sup>

El eje IL-4/IL-13/IL-4R promueve la diferenciación de las células TH2, por lo que la inhibición de esta vía regula negativamente la señalización de células TH2.



## Mecanismo de acción

Los posibles mecanismos de acción incluyen: inhibición de la unión de IL-4 a IL-4R $\alpha$ , inhibición del reclutamiento de  $\gamma$ c a la cadena de IL-4R $\alpha$ , e inhibición del reclutamiento de IL-4R $\alpha$  a IL-13R $\alpha$ 1.<sup>29</sup>

## Nombre comercial y presentación

En México se comercializa con el nombre DUPIXENT®, con dos presentaciones para aplicación subcutánea: plumas o jeringas precargadas, con dosis de 300 mg/2 mL y 200 mg/1.14 mL.<sup>30</sup>

## Indicaciones (Cuadro 2)

Dupilumab se encuentra aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la dermatitis atópica, de moderada a grave, en pacientes no controlados; incluso en 2018 se aprobó para pacientes con asma moderada a grave (eosinófilos en sangre > 150 células/uL y/o FeNO > 25 ppb). Ha demostrado resultados prometedores en pacientes con rinosinusitis crónica y esofagitis eosinofílica.<sup>28</sup>

## Posología

Dermatitis atópica: en adultos se recomienda una dosis inicial de 600 mg, seguida de 300 mg, administrada cada 14 días.

Asma: en pacientes mayores de 12 años se indica una dosis de carga inicial de 400 mg y posteriormente 200 mg cada 14 días.<sup>31</sup>

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal: la dosis recomendada en adultos es de 300 mg, administrada cada dos semanas.

Esofagitis eosinofílica: en pacientes mayores de 12 años (con peso mínimo de 40 kg) se sugiere 300 mg cada semana.<sup>30,31</sup>

## Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a dupilumab o cualquier excipiente del fármaco.<sup>32</sup> Debe considerarse la hipersensibilidad a la proteína de hámster, porque se produ-

ce en células ováricas de hámster chino. No se cuenta con suficiente información acerca de otras contraindicaciones; sin embargo, se puntualizan advertencias y precauciones en su prescripción.<sup>30</sup>

## Precauciones

Las reacciones de hipersensibilidad ocurren en menos del 1% de los pacientes; debe haber especial cuidado en los casos con enfermedad del suero, urticaria, angioedema, eritemas cutáneo, nodoso o multiforme, y anafilaxia.<sup>31</sup>

Considerar la vigilancia de manifestación de novo o cuando empeora la artralgia.

Antes de iniciar el tratamiento con dupilumab deberá llevarse a cabo la valoración oftalmológica, debido al riesgo de conjuntivitis y queratitis, incluso diagnosticar y tratar infecciones parasitarias.

Prescribir con cautela en pacientes con eritema vasculítico, enfermedades pulmonares exacerbadas, neuropatía o quienes reciben corticosteroides.<sup>32</sup>

No se tiene información concreta, pero se recomienda evitar la aplicación de vacunas con virus vivos en pacientes que reciben Dupilumab.<sup>30</sup>

## Interacciones con otros medicamentos

No se reconocen interacciones con otros medicamentos.<sup>30</sup>

## Fertilidad, embarazo y lactancia

Es el fármaco de elección en pacientes embarazadas con dermatitis atópica que requieren tratamiento sistémico; sin embargo, se han reportado casos de embarazo heterotópico y aborto espontáneo en mujeres que concibieron mientras recibían dupilumab, por lo que es necesario valorar el riesgo-beneficio.<sup>31,33</sup> No altera la fertilidad masculina.<sup>34</sup>

La excreción en la leche materna es mínima, debido a su alto peso molecular; no obstante, se requieren estudios adicionales para determinar sus efectos durante la lactancia.<sup>35</sup>



**Cuadro 2.** Principales indicaciones de dupilumab (aprobadas por la FDA\*)

| Objetivo del tratamiento               | Mecanismo de acción  | Grupos de edad                                       | Dosis y vía de administración   | Eficacia   | Principales efectos adversos  |
|--|--|--|---|--|---|
| Asma grave (eosinofílica)*             | Unión a receptores IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ C y IL4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ impidiendo la unión de IL-4 e IL-13 en las células B, eosinófilos, células epiteliales (piel) y células del músculo liso respiratorio. | Adolescentes mayores de 12 años y pacientes adultos. | Dosis de carga inicial de 400 mg y dosis posterior de 200 mg cada 14 días por vía subcutánea. | Reducción de las exacerbaciones del asma y mejoría de la función pulmonar. <sup>12</sup>   | Infecciones helmínticas y reacciones de hipersensibilidad (enfermedad del suero). <sup>12</sup>   |
| Dermatitis atópica (moderada a grave)* |  | Niños a partir de 6 años adultos                     | Dosis inicial de 600 mg, seguida de 300 mg cada 14 días por vía subcutánea.                   | Disminución del prurito y los síntomas de ansiedad y depresión.  | Conjuntivitis, blefaritis, queratitis, prurito ocular y ojo seco, eosinofilia transitoria (<2%), herpes zoster (<0.1%). Se han registrado dos casos de erupción cutánea después de su aplicación. |
| Esofagitis eosinofílica*               |  | Adolescentes >12 años y adultos (peso mayor a 40 kg) | Dosis semanal de 300 mg por vía subcutánea  | Reducción de la disfagia entre la semana 10 y 12 de tratamiento.   | Dolor en el sitio de la aplicación y nasofaringitis (único efecto reportado). <sup>16</sup>   |
| Rinosinusitis crónica con poliposis*   |  | Adultos  | Dosis semanal de 300 mg por vía subcutánea  | Reducción de los síntomas en pacientes con cirugías previas (aún se requieren estudios adicionales).                             | Tos, cefalea, eritema y dolor en el sitio de infección (3.6%). <sup>17</sup>  |
| Neumopatía obstructiva crónica         |  | Adultos  | 300 mg cada dos semanas, vía subcutánea.  | Reducción de las exacerbaciones, de moderadas a graves; mejoría de la función pulmonar y disminución de los síntomas en general. | No se han reportado.  |

Aprobadas por la FDA\*

## Reacciones adversas

Las más frecuentes son: nasofaringitis, bronquitis, ce-falea y eritema en el sitio de aplicación; la inyección conjuntival moderada a severa es común en pacientes con dermatitis atópica, secundario a conjuntivitis, blefaritis, queratitis, prurito ocular y ojo seco. Dentro de los efectos adversos graves se reportan exacerbaciones de asma y neumonía.<sup>36</sup>

Otros efectos reportados son: herpes oral, eosinofilia, insomnio, gastritis, odontalgia, y artralgias.<sup>30</sup> Se han informado dos casos de erupción facial, el más reciente en 2019, coincidiendo con cada administración de dupilumab; la causa aún no es clara, pero se consideran otras posibles etiologías como: dermatitis de contacto y erupción por microorganismos comensales (*pityrosporum*) incluso alguna afección autoinmune; no obstante, se requieren nuevos estudios para demostrar este hecho.<sup>37</sup>

## Mepolizumab

### Mecanismo de acción

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, producido por tecnología del ADN recombinante, que se une con alta afinidad y especificidad a IL-5, citocina reguladora de los eosinófilos en sangre periférica y tisular, bloqueando su interacción con el receptor, lo que inhibe la cascada de señalización y resulta en disminución de la inflamación eosinofílica.<sup>38</sup>

### Nombre comercial y presentación

El producto comercial es Nucala® y se encuentra en la siguientes presentaciones:

- 1) Caja con 1 o 3 frascos ampulas de 100 mg de polvo liofilizado cada uno.
- 2) Caja con 1 o 3 autoinyectores o con 1 o 3 jeringas prellenadas, cada una de 100 mg/1 mL.
- 3) Caja con 1 o 3 jeringas prellenadas de 40 mg/0.4 mL.<sup>39</sup>

### Indicaciones (Cuadro 3)

- 1) Asma grave eosinofílica, como tratamiento adicional en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años.<sup>40,41</sup>

- 2) Rinosinusitis crónica con pólipos nasales, como tratamiento adicional con corticosteroides intranasales en adultos, en quienes los corticosteroides sistémicos y/o la cirugía no proporciona control adecuado de la enfermedad.<sup>42</sup>
- 3) Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis recurrente-remitente o resistente al tratamiento convencional en pacientes de 6 años o mayores.<sup>43</sup>
- 4) Síndrome hipereosinofílico no controlado adecuadamente, sin alguna causa secundaria hematológica identificable.<sup>44</sup>

## Posología

Mepolizumab se aplica por vía subcutánea y está autorizado en pacientes de 6 años o mayores. Se han establecido dos esquemas de dosis según la enfermedad, y en niños de 6 a 11 años sólo se ha definido la dosis para *asma grave eosinofílica*.<sup>39,45</sup> **Figura 1**

## Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con antecedente de hipersensibilidad al fármaco o excipientes de la fórmula, por ejemplo: polisorbato 80, fosfato de sodio difásico heptahidrato y sacarosa.<sup>46</sup> En cuanto a pacientes con enfermedad renal crónica, es seguro en quienes tienen tasa de filtración glomerular entre 50-80 mL/min o mayor.<sup>39</sup>

## Advertencias y precauciones

Se han establecido las siguientes precauciones antes de su administración:

- 1) No debe prescribirse en pacientes con broncoespasmo o exacerbación del asma.
- 2) No suspender abruptamente los corticosteroides sistémicos o inhalados al iniciar el tratamiento. Es importante disminuir la dosis gradualmente.
- 3) No aplicar en pacientes con infección por helmintos y deberá tratarse la infección antes de prescribir el fármaco biológico.<sup>39,45,47</sup>

## Interacciones con otros medicamentos

Se han descrito interacciones con deucravacitinib, efgartigimod alfa, fexinidazole, ritecitinib, rozanolixizumab y tejido alogénico tímico procesado.

**Cuadro 3.** Principales indicaciones de mepolizumab<sup>2,8</sup>

| <b>Objetivo del tratamiento</b>  | <b>Mecanismo de acción</b>   | <b>Grupos de edad</b>                             | <b>Dosis y vía de administración</b>   | <b>Eficacia</b>   | <b>Reacciones adversas</b>   |
|--|--|---|--|---|--|
| Asma grave (eosinofílica)**  | Unión de alta especificidad a IL-5, citocina reguladora de los eosinófilos en sangre periférica y tisular. | Niños mayores de 6 años; adolescentes y adultos.  | Pacientes pediátricos de 6-11 años: 40 mg cada 4 semanas, sin tiempo definido.<br>Adolescentes y adultos: 100 mg cada 4 semanas sin tiempo definido. Aplicar por vía subcutánea en brazo proximal, la cara anterolateral del muslo o el abdomen. | Disminución del 20-40% de las exacerbaciones del asma, reducción mayor del 50% de la dosis diaria del corticosteroide inhalado respecto de la dosis basal. Incremento del FEV1 y reducción de FeNO. | Infección por Herpes zóster, enfermedades parasitarias, reacciones de hipersensibilidad. |
| Rinosinusitis crónica con pólipos nasales**                              |  | Niños mayores de 12 años; adolescentes y adultos. | 100 mg cada 4 semanas sin tiempo definido. Aplicar por vía subcutánea en brazo proximal, la cara anterolateral del muslo o el abdomen.   | Disminución del tamaño de los pólipos nasales; reducción de la sensación de obstrucción nasal y del requerimiento de cirugía.   | Infección por Herpes zóster, enfermedades parasitarias, reacciones de hipersensibilidad. |
| Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis**                           |  |   | Dosis total de 300 mg: 100 mg cada 4 semanas hasta completar tres dosis (5 cm de separación entre los sitios de aplicación). Aplicar por vía subcutánea en brazo proximal, la cara anterolateral del muslo o el abdomen.                         | Desaparición de los síntomas de vasculitis en 32% de los casos.   | Infección por Herpes zóster, enfermedades parasitarias, reacciones de hipersensibilidad. |
| Síndrome hipereosinofílico**   |  |   | Dosis total de 300 mg: 100 mg cada 4 semanas hasta completar tres dosis (5 cm de separación entre sitios de aplicación). Vía Subcutánea en brazo proximal, cara anterolateral de muslo y abdomen.  | Disminución de las exacerbaciones del asma.   | Infección por Herpes zóster, enfermedades parasitarias, reacciones de hipersensibilidad. |
| Esofagitis eosinofílica, gastritis eosinofílica, neumonitis eosinofílica |  | Pacientes adultos, de 16 a 75 años.               | Dosis total de 900 mg: 300 mg cada 4 semanas por 3 meses Vía subcutánea en brazo proximal, cara anterolateral de muslo o abdomen.  | Sin disminución de los síntomas relacionados con fibrosis o remodelamiento del tejido. En la endoscopia se observa disminución del infiltrado.  | Infección por Herpes Zóster, enfermedades parasitarias, reacciones de hipersensibilidad. |

Aprobados por FDA\*\*

### Fertilidad, embarazo y lactancia

Mepolizumab tiene un peso molecular de 149,000 Da, y es capaz de cruzar la barrera placentaria. Su prescripción durante el segundo y tercer trimestres se relaciona con efectos adversos.<sup>48</sup> Los estudios de seguridad del fármaco provienen de estudios en animales, y no han reportado efecto embriotóxicos ni teratogénicos durante el embarazo, parto o lactancia.

Un ensayo en una paciente embarazada reportó que su consumo continuo no demostró efectos adversos para el feto y la madre durante, incluso durante la lactancia.<sup>49</sup> Se requieren investigaciones adicionales para confirmar su seguridad. En cuanto a la fertilidad, se ha demostrado que puede disminuir las condiciones generales durante el embarazo.<sup>50</sup>

### Reacciones adversas

La mayor parte son leves a moderadas, un estudio informó que 9 (2.8%) de 321 pacientes que recibieron mepolizumab manifestaron reacciones adversas, principalmente mujeres.<sup>51</sup> Las principales reacciones se asocian con: dolor en el sitio de aplicación, pirexia, dolor abdominal y torácico, y cefalea.<sup>52</sup>

En cuanto al riesgo de infecciones en pacientes que reciben anticuerpos monoclonales anti-IL-5, un metaanálisis de 21 estudios, con población total de 9156 pacientes, no reportó diferencias significativas *versus* placebo en pacientes con nasofaringitis (OR: 0.90; IC95%: 0.76-1.07) faringitis (OR: 1.45; IC95%: 0.92 a 2.28), infección de vías respiratorias altas (OR: 0.97; IC95%: 0.82 a 1.15), rinitis (OR: 1.01; IC95%: 0.71-1.44), neumonía (OR: 0.56; IC95%: 0.10 a 2.01) e influenza (OR: 0.84; IC95%: 0.65-1.09).<sup>43</sup> La incidencia de trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos relacionados fue del 1.6%.<sup>52,53</sup>

El riesgo de infección por Herpes zoster es poco definido, aún así se recomienda la vacunación previa. El riesgo de infecciones parasitarias es incierto, debido a la función de los eosinófilos en la depuración de parásitos.<sup>46</sup> Los pacientes con infecciones parasitarias preexistentes requieren tratamiento antes de iniciar el protocolo con mepolizumab. En caso de infección durante el tratamiento, o que no responden a éste, debe-

rá suspenderse el protocolo hasta que desaparezca el cuadro. Se recomienda la búsqueda previa y monitoreo de procesos parasitarios durante el tratamiento.<sup>39,45-47,51</sup>

### Benralizumab

#### Mecanismo de acción

Es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa), producido en las células de ovarios de hámster (COH) mediante tecnología de ADN recombinante. Funciona en el receptor de alta afinidad de la interleucina-5 humana (IL-5R $\alpha$ ), que ocasiona un descenso en la cuenta de eosinófilos, originada por apoptosis celular dependiente de anticuerpos.<sup>54</sup>

La IL-5 es la principal citoquina implicada en la activación de los eosinófilos y es decisiva para el desarrollo, maduración y supervivencia de los eosinófilos en los tejidos. Benralizumab se une a la subunidad alfa ( $\alpha$ ) del IL-5R $\alpha$  con alta afinidad y especificidad. El receptor de IL-5 se expresa de forma específica en la superficie de los eosinófilos y basófilos, bloqueando la vía de señalización de la IL5, inhibiendo la proliferación de líneas celulares dependientes de esta.

#### Nombre comercial y presentación

Fasenra®

- 1) La jeringa prellenada contiene: Benralizumab 30 mg, Vehículo cbp 1 mL
- 2) La pluma precargada contiene: Benralizumab 30 mg, Vehículo cbp 1 mL<sup>55</sup>

#### Indicaciones (Cuadro 4)

Está indicado en el tratamiento de mantenimiento en pacientes mayores de 6 años con asma grave de fenotipo eosinofílico, y no controlado. Sin embargo, existen reportes de casos de "off label" en síndromes eosinofílicos resistentes al tratamiento, rinosinusitis con poliposis, granulomatosis eosinofílica con poliangeitis, síndromes eosinófilos resistentes al tratamiento.<sup>56,57</sup>

#### Posología

Hace poco se aprobó para niños de 6 a 11 años, la dosis recomendada es de 10 mg, con peso menor a 35



**Cuadro 4.** Principales indicaciones de benralizumab

| Objetivo del tratamiento  | Mecanismo de acción   | Grupos de edad  | Dosis y vía de administración  | Eficacia  | Principales efectos adversos   |
|---|---|---|--|---|--|
| Asma grave (eosinofílica)*  | Unión con la subunidad alfa del receptor de interleucina 5 (IL-5R $\alpha$ ) e inhibición de la proliferación de líneas celulares dependientes de ésta. | Recientemente aprobado en niños mayores de 6 años y en pacientes adultos. | Los pacientes por debajo de 35 kg deberán recibir dosis de 10 mg, y por arriba de 35 kg aplicar 30 mg cada 4 semanas las primeras tres dosis y luego cada 8 semanas. Aplicar por vía subcutánea. | Reducción de las exacerbaciones del asma y mejoría de la función pulmonar. <sup>12</sup>  | Cefalea y pirosis. Reportes de anafilaxia. No existen protocolos diagnósticos de reacciones de hipersensibilidad reportados. |
| Granulomatosis eosinofílica por poliangeitis ( <i>off label</i> ) |   | Pacientes mayores de 18 años.   | Aplicar tres dosis de 30 mg cada 4 semanas y posteriormente cada 8 semanas.  | El 67.1% de los casos se cura luego de un año de tratamiento. El 87.1% permanece libre de recaídas. Reducción del consumo de corticoesteroides. | Recaída en el 15% de los casos.  |
| Rinosinusitis crónica por pólipos nasales ( <i>off label</i> )    |   | Pacientes mayores de 18 años.   | Aplicar tres dosis de 30 mg mensual y luego cada 8 semanas.  | Mejoría de la disosmia, reducción de la obstrucción nasal y del índice <i>Nasal Polip Score</i> .   | NR   |

kg; en sujetos por arriba de este peso se recomienda una de 30 mg por vía subcutánea cada 4 semanas las primeras 3 dosis y luego cada 8 semanas.<sup>58,59</sup>

### Contraindicaciones

En pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus excipientes: histidina, trehalosa dihidrato, polisorbato 20 (e432); anafilaxia con otros anticuerpos monoclonales de tipo IgG; embarazo y la lactancia.<sup>54,60,61</sup>

### Advertencias y precauciones

Debe evitarse en exacerbaciones agudas del asma. No se recomienda la suspensión abrupta de los corticosteroides.

### Interacciones con otros medicamentos

Hasta el momento no se han efectuado estudios formales de interacción farmacológica.

### Fertilidad, embarazo y lactancia

En la actualidad no está autorizado durante el embarazo y la lactancias. Naftel y colaboradores evaluaron

la función de benralizumab en diferentes etapas del embarazo y observaron eficacia del medicamento, sin efectos secundarios evidentes. Sin embargo, los datos de la exposición durante el embarazo procedentes de ensayos clínicos son insuficientes para informar el riesgo asociado con el fármaco, pero sugiere que atraviesan la barrera placentaria por lo que el feto se encuentra más expuesto a partir del segundo y tercer trimestres de, embarazo, con reducción de la cuenta de eosinófilos hasta los 7 meses de edad, sin evidencia de efectos teratogénicos.<sup>61</sup>

Se desconoce si benralizumab o sus metabolitos se excretan en la leche materna de humanos o animales; por lo tanto, no se descarta el riesgo para el lactante.

### Reacciones adversas

Liu y su grupo realizaron un metaanálisis donde evaluaron la incidencia de efectos adversos y efectos secundarios en general de benralizumab, y encontraron un riesgo bajo (RR: 0.94) y elevada incidencia de eventos adversos al compararlos con placebo.

En ensayos controlados aleatorizados, la incidencia de reacciones adversas graves fue del 10.52%. En pa-

cientes que recibieron al menos una dosis de benralizumab, la exacerbación del asma fue el evento adverso más frecuentemente, seguido de cefalea (8.32%), pirosis (4.14%), bronquitis (7.61%) y sinusitis (5.21%).

## Reslizumab

### Mecanismo de acción

Reslizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra IL-5, que bloquea la bioactividad y disminuye la concentración de IL-5 biológicamente disponible. Reslizumab se une a IL-5 circulante en la región ERRR (ácido glutámico, arginina, arginina, arginina) con posterior inhibición de la bioactividad de IL-5, encargada de estimular la producción, maduración y activación de eosinófilos al interactuar con el complejo del receptor de IL-5, localizado en la membrana celular de los eosinófilos. Al inhibir su unión, reslizumab bloquea la cascada de señalización e inflamación patológica.<sup>62</sup>

### Nombre comercial y presentación

- 1) Cinquaero®: concentrado para solución y perfusión de 10 mg/mL. Disponible en ampolletas con 10 o 2.5 mL.<sup>63</sup>
- 2) Cinqair®: concentrado para solución y perfusión de 100 mg/mL.<sup>64</sup>

### Indicaciones terapéuticas (Cuadro 5)

En la Unión Europea está indicado en adultos con asma eosinofílica grave, con mal control, aún on el consumo corticoesteroides inhalados en altas dosis, en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.<sup>65</sup> En Estados Unidos se prescribe en pacientes mayores de 18 años con asma grave y algún fenotipo eosinofílico.<sup>66</sup>

### Posología

La dosis recomendada es de 3 mg/kg, administrada cada 4 semanas por vía intravenosa. La infusión debe aplicarse entre 20 y 50 minutos.<sup>65,66</sup> La dosis se ajusta en caso de cambio del peso importante.<sup>63</sup>

**Poblaciones especiales:** en pacientes con insuficiencia renal o hepática no se ajusta la dosis. En adultos mayores no se recomienda el ajuste; los datos son limi-

tados en sujetos mayores de 75 años. En la población pediátrica, la eficacia y seguridad no se ha establecido y hasta la fecha no se han establecido recomendaciones en pacientes menores de 18 años.<sup>67</sup>

### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes.<sup>63</sup>

### Advertencias y precauciones

Exacerbaciones: no indicado en el tratamiento de crisis de asma.

Reacciones de hipersensibilidad: se han reportado reacciones adversas agudas sistémicas y anafilaxia durante la administración o en los siguientes 20 minutos de finalizar la infusión. En caso de este tipo de complicaciones deberá suspenderse la infusión.<sup>68</sup>

Infecciones por parásitos: los pacientes deberán recibir tratamiento para la infección por parásitos antes de iniciar el protocolo con reslizumab; si durante el tratamiento el paciente requiere terapia antihelmíntica, sin buena respuesta a la misma, deberá valorarse la susceptibilidad de reslizumab temporalmente, debido a la respuesta inmunológica de estos macroorganismos, donde existe participación de eosinófilos.<sup>64,66</sup>

Malignidad: algunos estudios reportaron neoplasias sin ningún predominio histológico, principalmente en los primeros seis meses de la exposición a reslizumab.<sup>68</sup> En un estudio de extensión sin ocultación se reportaron 15 neoplasias en receptores de reslizumab. Se consideró poco probable que estuvieran relacionadas con el medicamento e involucraron sitios como colon, mama, próstata y pulmón.<sup>69</sup>

Otros: se ha relacionado con elevación transitoria de creatina-fosfoquinasa (toxicidad muscular).<sup>70</sup>

### Interacciones con otros medicamentos

Los medicamentos: efgartigimod-alfa y rozanolixizumab pueden disminuir el efecto de los agentes de unión al receptor de fracción cristalizante (Fc). Su administración concomitante con reslizumab supone un riesgo tipo C, lo que implica su vigilancia.



**Cuadro 5.** Principales indicaciones de reslizumab

| Objetivo del tratamiento               | Mecanismo de acción   | Grupos de edad  | Dosis y vía de administración   | Eficacia  | Principales efectos adversos   |
|--|---|---|---|---|--|
| Asma grave (eosinofílica) <sup>1</sup> | Función antagonista de IL-5, impidiendo la unión con eosinófilos y bloqueando la cascada de señalización. | Pacientes mayores de 18 años (aprobado por EMA y FDA). <sup>4,5</sup> | Dosis de 3 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas (ajustar en caso de cambio de peso). <sup>2,4</sup><br>Duración de la infusión entre 20-50 minutos (no administrar en bolo). <sup>5</sup><br>Diluir en 50 mL de solución salina al 0.9%. <sup>6</sup><br>Administrar a una temperatura de 15 a 25°C. <sup>6</sup><br>Utilizar equipo de infusión con baja unión a proteínas. <sup>6</sup> | Mejoría en las pruebas de función pulmonar (FEV1, FVC, y FEF25-75) y calidad de vida; disminución de los síntomas y control del asma (puntuaciones AQLQ, ACQ, ASUI). <sup>7</sup> | Anafilaxia en 0.3% de los pacientes, anticuerpos contra reslizumab (5%), dolor orofaríngeo (3%). <sup>3,5</sup><br>Mecanismo inmunológico implicado, reacción de hipersensibilidad tipo I. <sup>13</sup> |

### Fertilidad, embarazo y lactancia

Los datos relacionados con anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma grave durante el embarazo son limitados. La vida media de estos fármacos debe considerarse en mujeres que desean embarazarse.<sup>71</sup> Los anticuerpos monoclonales pueden considerarse cuando el tratamiento con fármacos convencionales es insuficiente.<sup>48</sup> De manera general, este tipo de medicamentos no debe iniciarse durante el embarazo. La decisión de prescribirlos durante el embarazo debe hacerse de manera conjunta entre el médico y el paciente.<sup>71</sup> En esta situación puede optarse por una alternativa al reslizumab.<sup>48</sup>

Debido al peso molecular de 147,000 dalton (Da), es probable que reslizumab se encuentre en concentraciones bajas en la leche materna. De igual manera, es probable que la absorción a nivel gastrointestinal en el lactante sea mínima. Por estos motivos, un consenso de expertos encontró que reslizumab es posiblemente aceptable durante la lactancia materna, aunque debe indicarse con precaución hasta contar con más información.<sup>48</sup>

### Reacciones adversas

Se reportó anafilaxia en el 0.3% de los pacientes con asma que reciben reslizumab en estudios controlados

con placebo. Los cuadros clínicos aparecieron en los primeros 20 minutos de haber completado la infusión y se registraron desde la segunda aplicación. Por tanto, su administración debe vigilarse por un tiempo razonable.<sup>64,66</sup>

El mecanismo inmunológico implicado es una reacción de hipersensibilidad tipo I.<sup>72</sup> El 5% de los pacientes producen anticuerpos contra reslizumab y el 3% ha reportado dolor orofaríngeo.<sup>62,73</sup>

### Tezepelumab

#### Mecanismo de acción

Tezepelumab (IgG2λ) se centra en dirigirse a la proteína del estrato tímico, citocina liberada por el epitelio respiratorio en respuesta a estímulos alérgicos y no alérgicos, inhibiendo la activación de eosinófilos, ILC2, células dendríticas, linfocitos TH2, TH17, IL5, IL-13, IL-17, importantes en la inflamación e hiperactividad de las vías aéreas en pacientes con asma.<sup>31,74-78</sup>

#### Nombre comercial y presentación

Tezspire®: disponible en un ampolla de 210 mg, en 1.91 mL de solución para aplicación por vía subcutánea.<sup>79</sup>



### Indicaciones terapéuticas (Cuadro 6)

Tratamiento de mantenimiento adicional en adultos y adolescentes a partir de los 12 años con asma grave no controlada.<sup>80-82</sup>

Aumenta el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), reduce la puntuación de los síntomas y el riesgo de exacerbaciones en pacientes con asma no controlada. Tiene efectos benéficos en los parámetros clínicos de FEV1, ACQ-6, y tasa de exacerbación.<sup>80-83</sup>

El ensayo DESTINATION reportó disminución de la concentración de eosinófilos en sangre, y las concen-

traciones séricas de IgE y FeNO permanecieron sostenidas hasta la semana 104.<sup>83-85</sup>

### Posología

Se recomienda una dosis de 210 mg cada 4 semanas, con ajuste en función del control del asma.<sup>80,85</sup>

### Contraindicaciones

No debe indicarse en exacerbaciones agudas del asma; durante el tratamiento pueden manifestarse síntomas o exacerbaciones relacionadas. En caso de empeoramiento de los síntomas deberá suspenderse

**Cuadro 6.** Principales indicaciones de tezepelumab

| Objetivo del tratamiento            | Mecanismo de acción  | Grupos de edad                                       | Dosis y vía de administración   | Eficacia   | Principales efectos adversos  |
|-------------------------------------|--|--|---|--|---|
| Asma grave (cualquier endotipo)     | Bloqueo de la Proteína del estrato tímico TSLP, inhibiendo la activación de eosinófilos, ILC2, células dendríticas, Linfocitos TH2, TH17, IL-5, IL-13, IL-17 | Adolescentes mayores de 12 años y pacientes adultos. | Dosis de 210 mg cada 4 semanas  | Reducción de las exacerbaciones del asma en un 60-90% de los casos con AAER; Mejoría de FEV1, ACQ6   | Odinofagia (4%), artralgias (4%), lumbalgia (4%). Eventos cardiacos (poco frecuentes). Reacciones de hipersensibilidad (excepcionales) y menores a las provocadas por otros biológicos. |
| Asma grave con poliposis nasal      |  | Adolescentes mayores de 12 años y pacientes adultos. | Dosis de 210 mg cada 4 semanas  | Aún en estudio de fase IIb. Reducción de AAER (tasas anuales de exacerbación del asma) en un grado similar al de pacientes con y sin NP. Reducción de las concentraciones de biomarcadores inflamatorios T2 (eosinófilos en sangre, FeNO e IL-5 e IL-13 en suero). |   |
| Dermatitis atópica moderada a grave |  | Pacientes de 18 a 75 años.                           | Dosis de 280 mg cada 2 semanas en combinación con corticoesteroides tópicos clase 3 | Aun en estudio de fase IIa.  | Nasofaringitis (23.2%), diarrea (8.9%), cefalea (5.4%), eritema en el sitio de aplicación (5.4%), quiste dérmico infectado (1.8%).  |

el medicamento. Hasta el momento no existen datos disponibles de eficacia y seguridad en pacientes menores a 12 años.<sup>83,84</sup>

### Advertencias y precauciones

Los estudios actuales no han informado aumento de infecciones graves;<sup>80,81</sup> sin embargo, se recomienda vigilar la aparición de infecciones por helmintos y evitar la aplicación concomitante de vacunas con virus vivas, pues no existen estudios relacionados con su seguridad. En caso de infección grave deberá interrumpirse el tratamiento.

Se recomienda suspender los corticosteroides de manera gradual y con supervisión médica.

Se han observado eventos cardíacos graves en un pequeño porcentaje de pacientes que reciben tezepelumab *versus* placebo. Sin embargo, no se ha establecido una relación directa, y se ha reportado una incidencia similar con otros biológicos. Se recomienda informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de algún evento cardíaco grave: dolor en el pecho, dificultad respiratoria, malestar, mareos o desmayos. En caso de algún evento cardíaco grave deberá interrumpirse el tratamiento.<sup>83,86,87</sup>

### Interacciones con otros medicamentos

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica.

### Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen suficientes datos de tezepelumab en mujeres embarazadas. Los anticuerpos IgG humanos pueden atravesar la barrera placentaria y transmitirse al feto en desarrollo.

Se recomienda evitar su consumo durante el embarazo, a menos que los beneficios esperados para la madre superen los posibles riesgos para el feto. Se desconoce si se excreta en la leche materna, por lo que debe evaluarse la relación entre los beneficios durante la lactancia y el tratamiento para la madre. Debe investigarse más acerca de la fertilidad y la concentración del medicamento en el organismo.<sup>81</sup>

### Reacciones adversas

En caso de reacción de hipersensibilidad grave se recomienda interrumpir el medicamento.<sup>85</sup>

La incidencia de reacciones locales es baja y similar en el grupo aleatorizado (2.40 vs 2.15 en pacientes del estudio NAVIGATOR, diferencia 0.25; IC95%: -1.33 a 1.73; y 0.00 en el grupo de TZP vs 1.00 placebo del estudio SOURCE, -1.00, -5.46 a 1.91).

No se informaron efectos adversos graves en los estudios NAVIGATOR, SOURCE Y DESTINATION, que representan los ensayos con más datos acerca de efectos adversos en grandes grupos de pacientes. El ensayo de fase II reportó un caso de Guillain-Barré contra ninguno en el de fase III. Los efectos adversos generales y graves fueron similares entre ambos grupos.<sup>80,82,88</sup> Los efectos adversos más comunes incluyeron: nasofaringitis, infección de la vía respiratoria superior, cefalea y asma, este último en el grupo placebo. No hubo diferencias en la incidencia de malignidad y neoplasia benigna.

En el ensayo CASCADE, ningún paciente manifestó enfermedad maligna durante el periodo de prueba. En el DESTINATION tampoco se observaron efectos adversos significativos en menos del 10% de los pacientes. La incidencia de mortalidad fue similar en ambos grupos, sin identificarse patrones claros de mortalidad ni relación provocados por la dosis del medicamento.<sup>86,87</sup>

A destacar que la información proporcionada se basa en los estudios mencionados y pueden variar en situaciones individuales. Se recomienda investigar más sobre la accesibilidad y concentración en el organismo.<sup>80,84</sup>

Según el análisis post hoc, después del inicio de la pandemia, no se reportó aumento en las tasas de incidencia de COVID-19 durante el tratamiento.<sup>83,86,87</sup>

### CONCLUSIONES

La recopilación de datos acerca de medicamentos biológicos es fundamental para que la comunidad médica pueda desarrollar una comprensión exhaustiva y actualizada de los anticuerpos monoclonales y sus aplicaciones clínicas.

El conocimiento profundo de las reacciones adversas a medicamentos mejora la capacidad de diagnóstico e identificación de diversas enfermedades, además de optimizar la calidad de la atención médica proporcionada a los pacientes. La información obtenida permitirá la formulación de tratamientos más eficaces y seguros, lo que contribuirá a una mejor eficiencia terapéutica y reducción significativa de riesgos asociados con la prescripción de este tipo de medicamentos.

## Agradecimientos

Al Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia 2024-2025 por su apoyo académico para llevar a cabo este proyecto.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## Financiamiento

No se recibió financiamiento para este trabajo.

## REFERENCIAS

1. WHO Expert Committee on Biological Standardization. World Health Organ Tech Rep Ser 2014; (987): 1-266.
2. Mori F, Saretta F, Bianchi A, et al. Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies in Children. *Medicina (Buenos Aires)* 2020; 56 (5): 232. doi: 10.3390/medicina56050232
3. Ozdemir C. Monoclonal Antibodies in Allergy; Updated Applications and Promising Trials. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2015; 9 (1): 54-65. doi: 10.2174/1872213X09666150223115303
4. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med* 2021; 12 (3): 463-473. doi: 10.1007/s41999-021-00481-9
5. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2019; 74 (8): 1457-1471. doi: 10.1111/all.13765
6. Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity reactions to biological drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24 (4): 212-225.
7. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de las Vecillas Sanchez L, Lynch D-M, et al. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142 (1): 159-170.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.018
8. Food and Drug Administration. XOLAIR® (omalizumab) injection for subcutaneous use initial U.S. Approval 2003. XOLAIR® (omalizumab) injection for subcutaneous use initial U.S. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/103976s5225lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/103976s5225lbl.pdf)
9. Purizaca-Bazán J, Ortega-Martell JA. Bloqueo de inmunoglobulina E en el asma grave. *Rev Alerg México* 2020; 67. doi: 10.29262/ram.v67i7.777
10. Kavati A, Zhdanava M, Ortiz B, et al. Retrospective Study on the Association of Biomarkers With Real-world Outcomes of Omalizumab-treated Patients With Allergic Asthma. *Clin Ther* 2019; 41 (10): 1956-1971. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.07.021
11. Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (1): 156-164.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.043
12. Canonica GW, Rottoli P, Bucca C, et al. Improvement of patient-reported outcomes in severe allergic asthma by omalizumab treatment: the real life observational PROXIMA study. *World Allergy Organ J* 2018; 11: 33. doi: 10.1186/s40413-018-0214-3
13. Bhutani M, Yang WH, Hébert J, de Takacs F, et al. The real world effect of omalizumab add on therapy for patients with moderate to severe allergic asthma: The ASTERIX Observational study. *Fehrenbach H, ed. PLoS One* 2017; 12 (8): e0183869. doi: 10.1371/journal.pone.0183869
14. Damask C, Chen M, Holweg CTJ, Yoo B, et al. Defining the Efficacy of Omalizumab in Nasal Polyposis: A POLYP 1 and POLYP 2 Subgroup Analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2022; 36 (1): 135-141. doi: 10.1177/19458924211030486
15. 1Seetasith A, Holden M, Hetherington J, et al. Real-world outcomes in patients with chronic spontaneous urticaria receiving omalizumab: insights from a clinical practice survey. *Curr Med Res Opin* 2024; 1-12. doi: 10.1080/03007995.2024.2354534
16. Wood RA, Togias A, Sicherer SH, et al. Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies. *N Engl J Med* 2024; 390 (10): 889-899. doi: 10.1056/NEJMoa2312382
17. Chebani R, Lombart F, Chaby G, et al. Omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid resistant to first-line therapy: a French national multicentre retrospective study of 100 patients. *Br J Dermatol* 2024; 190 (2): 258-265. doi: 10.1093/bjd/ljad369
18. Ferri N, Bellosta S, Baldessin L, Boccia D, et al. Pharmacokinetics interactions of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res* 2016; 111: 592-599. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.015

19. C K. Omalizumab. 2023. In Press.
20. Dantzer JA, Wood RA. Update on omalizumab in allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021; 21 (6): 559-568. doi: 10.1097/ACI.0000000000000781
21. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): The safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (2): 407-412. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.025
22. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145 (2): 528-536.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.019
23. Anderson PO. Monoclonal Antibodies During Breastfeeding. *Breastfeed Med* 2021; 16 (8): 591-593. doi: 10.1089/bfm.2021.0110
24. Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, et al. Omalizumab concentrations in pregnancy and lactation: A case study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (10): 3603-3604. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.054
25. Cox L, Platts-Mills TAE, Finegold I, Schwartz LB, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120 (6): 1373-1377. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.032
26. Harrison RG, MacRae M, Karsh J, Santucci S, et al. Anaphylaxis and serum sickness in patients receiving omalizumab: reviewing the data in light of clinical experience. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2015; 115 (1): 77-78. doi: 10.1016/j.anai.2015.04.014
27. Bagnasco D, Canevari RF, Del Giacco S, et al. Omalizumab and cancer risk: Current evidence in allergic asthma, chronic urticaria, and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *World Allergy Organ J* 2022; 15 (12): 100721. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100721
28. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy* 2020; 50 (1): 5-14. doi: 10.1111/cea.13491
29. Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, Izuhara K, et al. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int* 2020; 69 (2): 187-196. doi: 10.1016/j.alit.2020.01.002
30. Food and Drug Administration. DUPIXENT® (dupilumab) injection for subcutaneous use Initial. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/761055s042lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761055s042lbl.pdf)
31. Sitek AN, Li JT, Pongdee T. Risks and safety of biologics: A practical guide for allergists. *World Allergy Organ J* 2023; 16 (1): 100737. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100737
32. Gade A. Dupilumab. *StatPearls*. 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585114/>
33. Khamisy-Farah R, Damiani G, Kong JD, Wu J-H, et al. Safety profile of Dupilumab during pregnancy: a data mining and disproportionality analysis of over 37,000 reports from the WHO individual case safety reporting database (VigiBase™). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25 (17): 5448-5451. doi: 10.26355/eurrev\_202109\_26652
34. Bosma AL, Gerbens LAA, Middelkamp-Hup MA, Spuls PI. Paternal and maternal use of dupilumab in patients with atopic dermatitis: a case series. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46 (6): 1089-1092. doi: 10.1111/ced.14725
35. Adam DN, Gooderham MJ, Beecker JR, et al. Expert consensus on the systemic treatment of atopic dermatitis in special populations. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2023; 37 (6): 1135-1148. doi: 10.1111/jdv.18922
36. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med* 2022; 10 (1): 11-25. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2
37. Albader SS, Alharbi AA, Alenezi RF, Alsaif FM. Dupilumab side effect in a patient with atopic dermatitis: a case report study. *Biol Targets Ther* 2019; 13: 79-82. doi: 10.2147/BTT.S195512
38. Partida-Gaytán A, Torre-Bouscoulet L, Macías MP, Raimondi A, et al. Mepolizumab para el tratamiento de asma grave eosinofílica. *Rev Alerg Méx* 2021; 67. doi: 10.29262/ram.v67i7.780
39. Food and Drug Administration. NUCALA (Mepolizumab): Highlights of prescribing information. 2023. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/125526Orig1s021,761122Orig1s011Corrected\\_lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125526Orig1s021,761122Orig1s011Corrected_lbl.pdf)
40. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380 (9842): 651-659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X
41. Moore WC, Kornmann O, Humbert M, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *Eur Respir J* 2022; 59 (1): 2100396. doi: 10.1183/13993003.00396-2021
42. Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9 (10): 1141-1153. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7
43. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143 (6): 2170-2177. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.041

44. Roufousse F, Kahn J-E, Rothenberg ME, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (6): 1397-1405. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.037
45. Ullmann N, Peri F, Florio O, et al. Severe Pediatric Asthma Therapy: Mepolizumab. *Front Pediatr* 2022; 10. doi: 10.3389/fped.2022.920066
46. Liu AY. Infectious Implications of Interleukin-1, Interleukin-6, and T Helper Type 2 Inhibition. *Infect Dis Clin North Am* 2020; 34 (2): 211-234. doi: 10.1016/j.idc.2020.02.003
47. Dighriri IM, Alnughaythir AI, Albesisi AA, et al. Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Management of Severe Eosinophilic Asthma: A Systematic Review. *Cureus* 2023. doi: 10.7759/cureus.49781
48. Middleton PG, Gade EJ, Aguilera C, et al. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur Respir J* 2020; 55 (2): 1901208. doi: 10.1183/13993003.01208-2019
49. Vittorakis SK, Giannakopoulou G, Samitas K, Zervas E. Successful and safe treatment of severe steroid depended eosinophilic asthma with mepolizumab in a woman during pregnancy. *Respir Med Case Reports* 2023; 41: 101785. doi: 10.1016/j.rmcr.2022.101785
50. Ozden G, Pinar Deniz P. May mepolizumab used in asthma correct subfertility? *Ann Med*. 2021; 53 (1): 456-458. doi: 10.1080/07853890.2021.1900591
51. Domingo Ribas C, Carrillo Díaz T, Blanco Aparicio M, et al. Real World Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multi-centric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils: The REDES Study. *Drugs* 2021; 81 (15): 1763-1774. doi: 10.1007/s40265-021-01597-9
52. Giossi R, Pani A, Schroeder J, Scaglione F. Exploring the risk of infection events in patients with asthma receiving anti-IL-5 monoclonal antibodies: A rapid systematic review and a meta-analysis. *Heliyon* 2024; 10 (1): e23725. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23725
53. Li W, Tang S-C, Jin L. Adverse events of anti-IL-5 drugs in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials and real-world evidence-based assessments. *BMC Pulm Med* 2024; 24 (1): 70. doi: 10.1186/s12890-024-02885-2
54. Committee for Proprietary Medical Products EPAR. Fasenera® ficha técnica del medicamento. The European Agency for the evaluation of medicinal products (EMA). [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139598/anx\\_139598\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139598/anx_139598_es.pdf)
55. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with spum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (5): 1086-1096.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.020
56. Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149 (4): 1309-1317.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.030
57. Nanzer AM, Maynard-Paquette A-C, Alam V, et al. Long-Term Effectiveness of Benralizumab in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12 (3): 724-732. doi: 10.1016/j.jaip.2024.01.006
58. Wedner HJ, Fujisawa T, Guilbert TW, et al. Benralizumab in children with severe eosinophilic asthma: Pharmacokinetics and long-term safety (<sc>TATE</sc> study). *Pediatr Allergy Immunol* 2024; 35 (3). doi: 10.1111/pai.14092
59. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; 2 (11): 879-890. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70201-2
60. Markham A. Benralizumab: First Global Approval. *Drugs* 2018; 78 (4): 505-511. doi: 10.1007/s40265-018-0876-8
61. Naftel J, Eames C, Kerley S, et al. Benralizumab treatment of severe asthma in pregnancy: A case series. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11 (9): 2919-2921. doi: 10.1016/j.jaip.2023.06.061
62. Zhang J, Kuvelkar R, Murgolo NJ, et al. Mapping and characterization of the epitope(s) of Sch 55700, a humanized mAb, that inhibits human IL-5. *Int Immunol* 1999; 11 (12): 1935-1944. doi: 10.1093/intimm/11.12.1935
63. Ficha Técnica Reslizumab. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161125001/FichaTecnica\\_1161125001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161125001/FichaTecnica_1161125001.html.pdf)
64. About severe eosinophilic asthma. CINQAIR.
65. Teva Pharmaceuticals. Reslizumab (Cinqaero): summary of product characteristics. 2016. <https://www.ema.europa.eu>
66. Respiratory T. Cinqair (reslizumab) injection, for intravenous use: US prescribing information.
67. Deeks ED, Brusselle G. Reslizumab in Eosinophilic Asthma: A Review. *Drugs* 2017; 77 (7): 777-784. doi: 10.1007/s40265-017-0740-2
68. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, et al. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5 (6): 1572-1581.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.024
69. EMA. European public assessment report (EPAR): Cinqaero (reslizumab). 2016. <https://www.ema.europa.eu>
70. Highlights of prescribing information. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/0761033s010lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/0761033s010lbl.pdf)

71. Pfaller B, José Yepes-Nuñez J, Agache I, et al. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper. *Allergy* 2021; 76 (1): 71-89. doi: 10.1111/all.14282
72. Bavbek S, Pagani M, Alvarez-Cuesta E, et al. Hypersensitivity reactions to biologicals: An EAACI position paper. *Allergy* 2022; 77 (1): 39-54. doi: 10.1111/all.14984
73. Kuruville ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FE-H. Epidemiology and risk factors for asthma. *Respir Med* 2019; 149: 16-22. doi: 10.1016/j.rmed.2019.01.014
74. Pepper AN, Hanania NA, Humbert M, Casale TB. How to Assess Effectiveness of Biologics for Asthma and What Steps to Take When There Is Not Benefit. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9 (3): 1081-1088. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.048
75. Li L, Wang Z, Cui L, Xu Y, Guan K, Zhao B. Anaphylactic risk related to omalizumab, benralizumab, reslizumab, mepolizumab, and dupilumab. *Clin Transl Allergy* 2021; 11 (4). doi: 10.1002/ctt2.12038
76. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006; 61 (8): 912-920. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01058.x
77. Hausmann OV, Seitz M, Villiger PM, Pichler WJ. The Complex Clinical Picture of Side Effects to Biologicals. *Med Clin North Am* 2010; 94 (4): 791-804. doi: 10.1016/j.mcna.2010.03.001
78. Chow TG, Franzblau LE, Khan DA. Adverse Reactions to Biologic Medications Used in Allergy and Immunology Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2022; 22 (12): 195-207. doi: 10.1007/s11882-022-01048-9
79. Larkin HD. Therapy Approved for All Types of Severe Asthma. *JAMA* 2022; 327 (9): 805. doi: 10.1001/jama.2022.1875
80. Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J, Bowen K, et al. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res* 2020; 21 (1): 279. doi: 10.1186/s12931-020-01541-7
81. L. Ramos C, Namazy J. Monoclonal Antibodies (Biologics) for Allergic Rhinitis, Asthma, and Atopic Dermatitis During Pregnancy and Lactation. *Immunol Allergy Clin North Am* 2023; 43 (1): 187-197. doi: 10.1016/j.iac.2022.07.001
82. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2017; 377 (10): 936-946. doi: 10.1056/NEJMoa1704064
83. Lin F, Yu B, Deng B, He R. The efficacy and safety of tezepelumab in the treatment of uncontrolled asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102 (32): e34746. doi: 10.1097/MD.00000000000034746
84. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med* 2023; 11 (5): 425-438. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00492-1
85. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9 (11): 1299-1312. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00226-5
86. Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139 (5): 1489-1495.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.038
87. Panettieri RA, Sjöbring U, Péterffy A, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med* 2018; 6 (7): 511-525. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30184-X
88. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2021; 384 (19): 1800-1809. doi: 10.1056/NEJMoa2034975

## Alergia a la miel

### Honey Allergy.

María Belén Delavalle,<sup>1</sup> Lucía Moreno-Lozano<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Alergología, Hospital Xanit Benalmádena, Málaga, España.

<sup>2</sup> Servicio de Alergología, Hospital Punta Europa, Algeciras, Cádiz, España.

#### Correspondencia

María Belén Delavalle  
mbdelavalle@hotmail.com

**Recibido:** 03-06-2024

**Aprobado:** 13-07-2024

**Publicado:** 30-03-2025

<https://doi.org/10.29262/ram.v72i1.1419>

#### ORCID

María Belén Delavalle

0000-0001-9619-3801

Lucía Moreno-Lozano

0000-0003-3147-9774

#### Resumen

**Antecedentes:** La principal causa de alergia a la miel se relaciona con el contacto con la cabeza de la abeja.

**Reporte de caso:** Varón de 44 años, sin antecedentes de interés para el padecimiento actual, quien después de la ingesta de miel manifestó prurito faríngeo, palmo-plantar y axilar; disfagia, mareos y sudoración. Además, luego de beber un batido de yogurt de plátano y leche de vaca notó leve prurito faríngeo. Los estudios de trip-tasa basal reportaron: 5.03 ug/L, IgE total 212.2 kU/L, IgE miel 37.3 y Apis 0.69 kU/L. La prueba de SDS-PAGE e inmunoblott de extractos de miel y yogurt de plátano expresaron bandas de entre 12 a 70 kDa (miel); 12 a 35 kDa (yogurt de plátano), SDS-PAGE e inmunoblott de extracto de veneno de abeja con 10 a 50 kDa. El suero del paciente reconoció dos proteínas: una compatible con el alérgeno mayor Api m de 1 a 16 kDa y otra compatible con Api m de 11 a 50 kDa.

**Conclusión:** El paciente del caso aquí expuesto se encuentra sensibilizado a diferentes proteínas de la miel (2 entre 50-75 kDa y 1 entre 20-25 kDa). No se ha reconocido ninguna proteína en el yogurt de plátano. Adicionalmente, se ha identificado una proteína del veneno de abeja de 50 kDa (compatible con Api m 11), lo que sugiere que ésta es la vía de sensibilización primaria.

**Palabras clave:** Alergia; Miel; Abeja; IgE; Prurito faríngeo; Disfagia; Triptasa.

#### Abstract

**Background:** The main cause of allergy to honey is linked to the head of the bee.

**Case report:** A 44-year-old man with no relevant history presented with pharyngeal, palmo-plantar and axillary itching, dysphagia, dizziness and sweating after ingesting honey. Additionally, when he drinks banana yogurt and cow's milk smoothie he notices slight pharyngeal itching. Normal basal tryptase (5.03 ug/L), total IgE 212.2 kU/L, IgEs: honey 37.3 and Apis 0.69 kU/L. SDS-PAGE and immunoblot of honey and banana yogurt extracts with the presence of bands between 12 to 70 kDa (honey); 12 to 35 kDa (banana yogurt) and SDS-PAGE and immunoblot of bee venom extract with the presence of bands from 10 to 50 kDa and the patient's serum recognized two proteins: one compatible with the major allergen Api m 1 at 16 kDa and another compatible with Api m 11 at 50 kDa.

**Conclusion:** The patient is sensitized to several honey proteins (2 between 50-75 kDa and 1 between 20-25 kDa). He doesn't recognize any protein in the banana yogurt. Additionally, the patient recognizes a bee venom protein of about 50 kDa (compatible with Api m 11), and this may be the primary sensitization pathway.

**Keywords:** Allergy; Honey; Bee; IgE; Itching pharyngeal; Dysphagia; Triptase.

## ANTECEDENTES

La miel es un fluido producido por abejas del género *Apis mellifera* o diferentes subespecies generado a partir del néctar de las flores y de otras secreciones extraflorales que las abejas liberan, transportan, transforman y combinan con otras sustancias, y posteriormente deshidratan, concentran y almacenan en sus panales.

Constituye uno de los alimentos más primitivos que el hombre aprovechó para nutrirse. Su composición es compleja y los carbohidratos representan la mayor proporción nutrientes, incluidos la fructosa y glucosa, y en menor cantidad contienen diferentes sustancias, por ejemplo: enzimas, aminoácidos, ácidos orgánicos, antioxidantes, vitaminas y minerales.<sup>1</sup>

Durante la recolección, los granos de polen se mezclan con la materia prima, y de esta forma pueden encontrarse de 20 a 100,000 granos de polen por cada 10 g de miel, que posteriormente conservan sus propiedades alergénicas durante la elaboración de la miel.<sup>2</sup>

La alergia por consumo de miel se ha reportado de forma ocasional, con una tasa de incidencia de 0.001 – 2.3% en la población general. Aunque la información al respecto es limitada, se sospecha que puede producir gran variedad de reacciones, desde leves a sistémicas. La principal causa de alergia a la miel se relaciona con las proteínas del polen y algunas enzimas.<sup>2,3</sup>

El propósito de este estudio fue caracterizar los componentes alergénicos de la miel mediante inmunotransferencia e inhibición de IgE

## REPORTE DE CASO

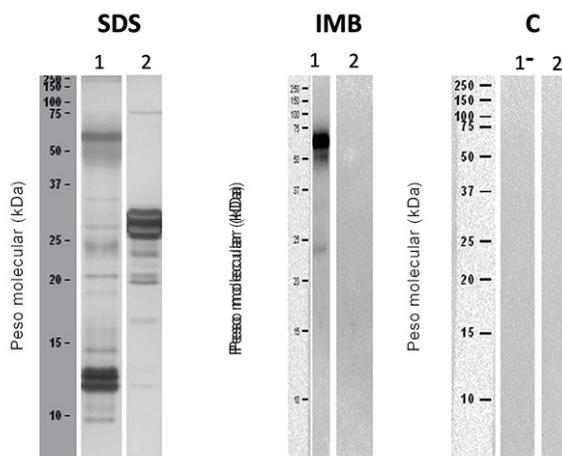
Paciente masculino de 44 años, sin antecedentes de interés para el padecimiento actual, que acudió a servicio médico por prurito faríngeo de forma inmediata luego de la ingesta de miel. En una segunda ocasión, después de varios días, manifestó un nuevo episodio de prurito faríngeo, seguido de prurito palmo-plantar y axilar, disfagia, mareos y sudoración, de forma inmediata luego de consumir torrijas con miel. No acudió al servicio de Urgencias en ninguna de las dos ocasiones, puesto que los síntomas desaparecieron de forma espontánea, en pocos minutos. Debido a las reacciones

evitó el consumo de miel; sin embargo, ha tolerado la ingesta de caramelos que conetían miel sin incidencias. De forma aislada, posterior al consumo de un batido de yogurt de plátano, manifestó leve prurito faríngeo. Refirió la picadura de una avispa en la infancia, manifestando reacción local, sin síntomas adicionales.

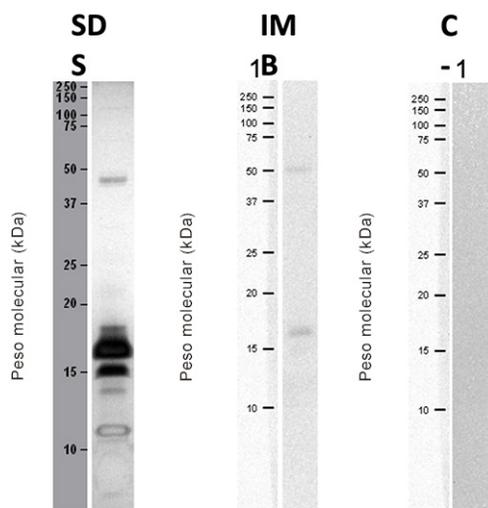
Se realizaron pruebas intraepidérmicas con batería de alimentos (cereales, cacao, vegetales, frutas, frutos secos, legumbres, anisakis, mariscos, pescados, leche de vaca, caseína, huevo, ovomucoide, mostaza, LTP, profilina) e inhalantes (ácaros, epitelios, hongos y pólenes), además de prick-prick con miel. Se utilizó histamina y solución como control positivo y negativo, respectivamente. La prueba de prick-prick con miel resultó positiva y el resto de los estudios negativos. Las pruebas de laboratorio informaron: triptasa basal normal (5.03 µg/L), IgE total de 212.2 kU/L, IgE específica para miel de 37.3 kU/L y para *Apis* de 0.69 kU/L.

Se solicitaron las pruebas de SDS-PAGE e inmunoblot de extractos de miel y yogurt de plátano (**Figura 1**), y SDS-PAGE e inmunoblot de extracto de veneno de abeja (**Figura 2**).

Los patrones de migración electroforética mostraron bandas de 12 a 70 kDa para miel y 12 a 35 kDa para yogurt de plátano. El suero del paciente reconoció proteínas de alto peso molecular, con alta sensibilización a 70 kDa en la miel (**Figura 1**). No reconoció proteínas



**Figura 1.** SDS-PAGE (SDS), *immunoblot* (IMB) y Control negativo (C-). Carril 1: miel; carril 2: yogurt de plátano.



**Figura 2.** SDS-PAGE (SDS), *immunoblot* (IMB) y Control negativo (C-). carril 1: veneno de *Apis mellifera*.

en el yogurt de plátano. En cuanto al veneno de abeja, el extracto reportó bandas de 10 a 50 kDa y el paciente reconoció dos proteínas: una compatible con el alérgeno mayor Api m de 1 a 16 kDa y otra compatible con Api m de 11 a 50 kDa, descritos en WHO/IUIS (**Figura 2**).

## DISCUSIÓN

Las reacciones alérgicas a la miel se asocian con asma bronquial, urticaria, angioedema y anafilaxia. Sin embargo, la prevalencia de esta alteración se desconoce, puesto que existe información respecto de estos casos. Hoy día se tienen identificados 12 alérgenos de *Apis mellifera* registrados en la base de alérgenos de la organización Mundial de la Salud/ Organización y Unión Internacional de Inmunología (OMS/IUIS). Once pertenecen al veneno de abeja (Api m1-10 y Api m12), mientras que las dos isoformas de Api m 11 (Api m 11.0101 y Api m 11.0201) provienen de las secreciones de las glándulas productoras de jalea real.

Erban y sus colaboradores<sup>4</sup> emprendieron un estudio proteómico de 13 mieles, donde se describieron 8 alérgenos; de éstos, Api m 10 (icarapin) y Api m 11.0201 (MRJP9) se encontraron en todas las mieles. El resto de los alérgenos detectados fueron: Api m 2

(hialuronidasa), Api m 7 (serina proteasa CUB), Api m 3 (fosfatasa ácida), Api m 1 (fosfolipasa A2), Api m 4 (melitina) y Api m 12 (vitelogenina).<sup>4</sup>

Rodríguez-Pérez y su grupo<sup>5</sup> revisaron 7 casos de pacientes alérgicos a la miel y encontraron MRJP de *Apis mellifera* como alérgeno común en todos los casos. De esta forma registraron la isoforma 11.0301 y la consideraron en la base de datos de alérgenos alimentarios.<sup>5</sup>

Anwar s y su equipo de trabajo<sup>7</sup> evaluaron el efecto de los alérgenos de abejas en Arabia Saudita, luego de preparar una lista de alérgenos potenciales de *Apis mellifera*, y posteriormente una estructura 3D utilizando el servidor web SWISS-MODEL y la base de datos PDB para recuperar la estructura de la región de unión al antígeno del fragmento E de inmunoglobulina (IgE-Fab). Los resultados del acoplamiento (servidor web clusPro) y de la dinámica molecular (Schrödinger) revelaron que la proteína B2DOJ5 de *Apis mellifera* puede ser la proteína clave asociada con la respuesta alérgica mediada por IgE.<sup>6,7</sup>

## CONCLUSIÓN

El paciente del caso aquí expuesto se encuentra sensibilizado a diferentes proteínas de la miel (2 entre 50-75 kDa y 1 entre 20-25 kDa). No se ha reconocido ninguna proteína en el yogurt de plátano. Adicionalmente, se ha identificado una proteína del veneno de abeja de 50 kDa (compatible con Api m 11), lo que sugiere que ésta es la vía de sensibilización primaria. El diagnóstico de alergia a la miel se establece con la historia clínica y el estudio alergológico exhaustivo. El consumo de miel se ha incrementado en los últimos años debido a beneficios nutricionales reconocidos; puede encontrarse en forma de alimento oculto o como trazas en otros suministros, por lo es importante efectuar el estudio meticuloso en caso de reacción alérgica. Durante el proceso de elaboración de la miel participan las glándulas salivales y faríngeas, ubicadas principalmente en la cabeza de las abejas. Este informe de caso demuestra, mediante SDS-page, la sensibilización a varias proteínas de la miel. Es probable que haya reactividad cruzada entre las proteínas de la miel y del veneno de abeja a las que es alérgico el paciente; por tanto, es importante emprender un estudio detallado para ofrecer recomendaciones alimentarias y de alergia a himenópteros adecuadas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

## Financiamiento

Los autores declaran no tener fuentes de financiación.

## REFERENCIAS

1. Ulloa AJ, Mondragón-Cortez PM, Rodríguez-Rodríguez R, et al. La miel de abeja y su importancia. *Revista Fuente* 2010; 2 (4): 11-18. <http://fuente.uan.edu.mx/publicaciones/01-04/2.pdf>
2. Bauer L, Kohlich A, Hirschwehr R, Siemann U, Ebner H, et al. Food allergy to honey: Pollen or bee products? *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97 (1): 65-73. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(96\)70284-1](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(96)70284-1).
3. Jhavar N, Gonzalez-Estrada A. Honey-induced anaphylaxis in an adult. *QJM* 2022; 115 (5): 325-326. doi: 10.1093/qjmed/hcac028.
4. Erban T, Shcherbachenko E, Talacko P, Harant K. The Unique Protein Composition of Honey Revealed by Comprehensive Proteomic Analysis: Allergens, Venom-like Proteins, Antibacterial Properties, Royal Jelly Proteins, Serine Proteases, and Their Inhibitors. *J Nat Prod* 2019; 82: 1217-26.
5. Rodríguez-Pérez R, Carretero P, Brígido C, Nin-Valencia A. The new Api m 11.0301 Isoallergen From *Apis mellifera* Is a Food Allergen From Honey. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2022; 32 (6): 492-493.
6. Carpio-Hernández D, Tomás M, Quirce S, Caballero ML. The new Api m 11.0301 Isoallergen From *Apis mellifera* Is a Food Allergen From Honey. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2022; 32 (6): 492-493. doi: 10.18176/jiaci.0799
7. Anwar S, Kausar MA, Abdalaziz HSM, Elagib HM, et al. Potential honey bee (*Apis mellifera*) allergens associated with IgE-mediated allergy- An In-silico study. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2023; 69 (13): 83-88. doi: 10.14715/cmb/2023.69.13.13.

## Successful subcutaneous desensitization in a patient with systemic reaction due to ixekizumab

### Desensibilización subcutánea administrada con éxito en un paciente con reacción sistémica por ixekizumab.

Diego Gutiérrez-Fernández,<sup>1</sup> Mónica Saldaña-Valderas,<sup>2</sup> Marianela Iriarte-Gahete,<sup>3</sup> Raquel De la Varga-Martínez,<sup>4</sup> Rafael Pamies-Espinosa,<sup>5</sup> Jose Carlos Roldán-Morales,<sup>6</sup> Zahira Maria Franzón-Laz,<sup>7</sup> Joan Doménech-W<sup>8</sup>

<sup>1</sup>PhD. Allergy Department. Puerta del Mar University Hospital, Cadiz, Spain.

<sup>2</sup>PhD. Pharmacy Department, Puerta del Mar University Hospital, Cadiz, Spain.

<sup>3</sup>Md. Immunology Department, Puerta del Mar University Hospital, Cadiz, Spain.

<sup>4</sup>Immunology Department, Puerta del Mar University Hospital, Cadiz, Spain.

<sup>5</sup>MD. Allergy Department, Regional University Hospital, Málaga, Spain.

<sup>6</sup>Pharmacy Department, Puerta del Mar University Hospital, Cadiz, Spain.

<sup>7</sup>MD. Jerez University Hospital, Cadiz, Spain.

<sup>8</sup>MD. PhD. Allergy Department. Puerta del Mar University Hospital, Cadiz, Spain.

#### Correspondence

Zahira Maria Franzón Laz  
zahiramaria@msn.com

**Received:** 18-06-2024

**Approved:** 20-08-2024

**Published:** 30-03-2025

<https://doi.org/10.29262/ram.v72i1.1424>

#### ORCID

Diego Gutiérrez Fernández

0000-0002-3591-1934

Mónica Saldaña Valderas

0000-0001-8546-6376

Marianela Iriarte Gahete

0000-0001-6849-3348

Raquel De la Varga Martínez

0000-0001-5767-0695

Rafael Pamies Espinosa

0009-0005-7489-2683

Jose Carlos Roldán Morales

0009-0005-5620-6379

Zahira Maria Franzón Laz

0009-0007-7119-9095

Joan Doménech Witek

000-0003-2641-524X

#### Abstract

**Background:** Ixekizumab is a high-affinity IgG4 monoclonal humanized antibody useful for the treatment of ankylosing spondylitis. Benign skin reactions are a common adverse event with ixekizumab but systemic hypersensitivity reactions are much more unusual.

**Case report:** We describe the case of a 54-year-old female patient with HLAB27+ spondyloarthritis. Treatment with ixekizumab 80 mg subcutaneous (containing polysorbate) was prescribed. The patient experienced immediate severe dyspnea, skin erythema and flushing. Intradermal test (0.8 mg/ml) was clearly positive in the immediate reading. The patient was planned to undergo ixekizumab desensitization according to an 8-step protocol with good tolerance.

**Conclusion:** We report a patient with HLAB27+ spondyloarthritis treated with ixekizumab who developed a systemic IgE-mediated reaction. A successful and easy to perform subcutaneous desensitization protocol is described.

**Keywords:** Hypersensitivity; Ixekizumab; Systemic reaction; Skin test; Desensitization protocol.

#### Resumen

**Antecedentes:** Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 de alta afinidad para el tratamiento de pacientes con espondilitis anquilosante. Las reacciones cutáneas benignas son un evento adverso común en pacientes que reciben ixekizumab; no obstante, las reacciones de hipersensibilidad sistémica son excepcionales.

**Reporte de caso:** Paciente femenina de 54 años con espondiloartritis HLAB27+. Se indicó tratamiento con ixekizumab, en dosis de 80 mg por vía subcutánea (contiene polisorbato), y de inmediato experimentó disnea severa, eritema cutáneo y enrojecimiento. La prueba intradérmica (0.8 mg/mL) resultó positiva en la lectura inmediata. Se planificó desensibilización con ixekizumab, según el protocolo de 8 pasos con buena tolerancia.

**Conclusión:** La desensibilización por vía subcutánea con ixekizumab fue exitosa y fácil de realizar.

**Palabras clave:** Hipersensibilidad; Ixekizumab; Reacción sistémica; Prueba cutánea; Protocolo de desensibilización.

## BACKGROUND

Ixekizumab is a high-affinity IgG4 monoclonal humanized antibody that selectively targets interleukin 17A and 17A/F, indicated, among others, for the treatment of adult patients with active ankylosing spondylitis who have responded inadequately to conventional therapy.<sup>1</sup>

Benign skin reactions are a common adverse event with ixekizumab but systemic hypersensitivity reactions are much more unusual. According to a recent meta-analysis including 17 clinical trials and near 7000 patients, only 28 cases of serious allergic reactions or hypersensitivity have been reported (0.2 patient-year of exposure), none of them confirmed as anaphylaxis after medical review.<sup>2</sup>

## CASE REPORT

We describe the case of a 54-year-old female patient with HLAB27+ spondyloarthritis (axial and peripheral pattern) resistant to multiple systemic previous treatments like corticosteroids, methotrexate, adalimumab and etanercept. Because of the partial response to the mentioned drugs, the negative effect on the patient's quality of life and the severity and potential future consequences of the basal disease, treatment with ixekizumab 80 mg subcutaneous (containing polysorbate 80 as excipient) was prescribed following the approved schedule: 160 mg (two 80 mg injections) at week 0, followed by 80 mg (one injection) at weeks 2, 4, 6, 8, 10, and 12, then maintenance dosing of 80 mg (one injection) every 4 weeks. 20 minutes after first administration, the patient developed an extensive local reaction at the injection site with pruritus, redness and swelling (>10cm) treated with intravenous corticosteroids with good response, disappearing in 30 minutes without residual lesions. This injection site reaction increased steadily till fifth administration, after which the patient also experienced immediate severe dyspnea, skin erythema and flushing (grade 3 anaphylaxis)<sup>3</sup> treated with epinephrine, intravenous corticosteroids, antihistamines and inhaled bronchodilators resulting in remission in 20 minutes. Ixekizumab was changed by Infliximab and the patient was referred to our outpatient clinic for assessment.

The medical history of the patient did not show any relevant allergic antecedent except an intermittent rhinoconjunctivitis and asthma with sensitization to

house dust mites, as well as grass and olive pollens, currently well controlled with as needed treatment. The patient maintained the usual symptomatic treatment with non-sedating antihistamines, topical nasal corticosteroids and antihistamine eye drops. Skin tests were performed 2 months after the reaction to avoid false-negative results using concentrations (1:1 to 1:100) of ixekizumab diluted in saline fluid prepared by the Pharmacy Department. Skin prick test (SPT) result with ixekizumab (80 mg/ml) was doubtful whereas intradermal test (0.8 mg/ml) was clearly positive in the immediate reading with a swelling size of 12 x 12 mm. As control, intradermal tests (IDT) in ten healthy controls were performed, all of them with negative results. Skin tests (SPT and IDT) with Polysorbate 80 undiluted were negative. Serum total IgE level was 130 UI/ml, as expected in an atopic patient, whereas levels of Triptase and Interleukin-6 were normal (5.9 mg/l and 2.77 pg/mL respectively).

Despite the severity of the reaction, the rheumatologist, due to the unresponsiveness of previous drugs and the development of important side effects with Infliximab, considered that the patient should continue receiving Ixekizumab. So, after written informed consent was obtained, the patient was planned to undergo ixekizumab desensitization according to an 8-step protocol with a total duration of 1 hour and 45 minutes to reach a total dose of 80 mg (**Table 1**). We chose this protocol over others (Jimenez et al, 3 solutions and 7 steps) because we considered it safer, starting with a lower initial dose but being fast and effective at the same time.<sup>4</sup> The procedure was carried out in the outpatient medical infusion center. Doses were subcutaneously administered in different places of the same arm every 15 minutes. Premedication with Ebastine 20 mg, AAS 300 mg and Montelukast 10 mg orally as

**Table 1.** Eight-Step ixekizumab desensitization protocol

| Step | Solution (mg/mL) | Time (min) | Volume (mL) | Dose (mg) | Accumulated dose (mg) |
|------|------------------|------------|-------------|-----------|-----------------------|
| 1    | 0.08 (D)         | 0          | 0.1         | 0.008     | 0.008                 |
| 2    | 0.8 (C)          | 15         | 0.1         | 0.08      | 0.088                 |
| 3    | 8 (B)            | 30         | 0.1         | 0.8       | 0.888                 |
| 4    | 16 (A)           | 45         | 0.1         | 1.6       | 2.488                 |
| 5    | 80               | 60         | 0.06        | 4.8       | 7.288                 |
| 6    | 80               | 75         | 0.16        | 12.8      | 20.088                |
| 7    | 80               | 90         | 0.32        | 25.6      | 45.688                |
| 8    | 80               | 105        | 0.43        | 34.31     | 79.998                |

well as Metilprednisolone 40 mg intravenously were administered one hour before de procedure.<sup>5</sup>

One hour after the last shot, the patient presented only redness at the site of the highest dose injection that resolved in few minutes spontaneously. Due to its good tolerance, 2 weeks later, a much faster protocol (2 doses of 40 mg separated by 30 minutes) was used without any adverse effect. So, for the third administration, the full dose was administered also without incidences.

Flow cytometry-based basophil activation test (BAT) was performed before and after desensitization. Basophils were identified by IgE expression on the cell surface and CD63 antigen expression was analyzed on IgE<sup>high</sup> basophils in human heparinized whole blood after stimulation with ixekizumab. The BAT result was positive in the patient (**Figure 1**) with a percentage of basophils (SSC-A<sup>low</sup>/IgE<sup>high</sup>) stimulated with ixekizumab of 52% before desensitization, percentage decreasing

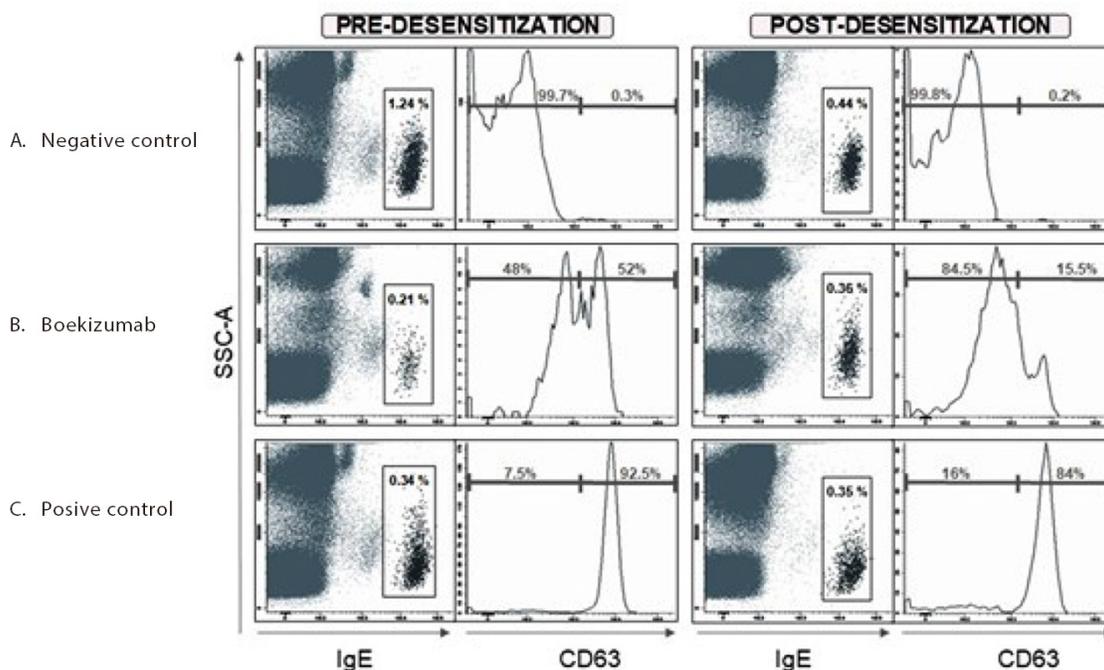
to 15,5% after the procedure. BAT with ixekizumab was also carried out in a control patient treated with this drug but without previous hypersensitivity reactions, with negative result (data not shown).

### Ethics aspects

The study did not collate any personal data that can identify the patient and informed consent was signed. The study was performed considering the prevailing regulations of good clinical practice and personal data privacy. The authors declare that they have not received financing for this study.

### DISCUSSION

To our knowledge, this is the first case of desensitization with ixekizumab reported in a patient with systemic immediate hypersensitivity, as shown by the positivity of the skin test and BAT. Previously, only Jimenez et al pub-



**Figure 1.** Basophil activation test result pre- and post-desensitization. **A)** As negative control, background basophil activated with buffer was only 0.3% and 0.25% respectively. **B)** The percentage of activated basophils stimulated with ixekizumab was 52%, decreasing to 15.5% after desensitization. **C)** As positive control, basophil activation with chemotactic peptide N-formyl-Met-Leu-Phe was 92.5% and only slightly decreased to 84% after desensitization.

lished another successful desensitization with the same drug, performed in a younger woman affected by plaque psoriasis who developed injection site reactions due to an IgE mediated mechanism, only shown by skin tests.<sup>6</sup>

It's not possible to know if the first local site reactions suffered by the patient were caused by a non-specific mechanism or by an immediate hypersensitivity. However, the size of the swelling, the accompanying symptoms and the steadily increasing with the following shots, make plausible to think that we were in the second scenery, and in this case, we could argue about when the sensitization took place. In fact, hypersensitivity reactions with the first administration of other biological agents like adalimumab and etanercept have been reported,<sup>7</sup> not knowing the right moment of drug sensitization.

## CONCLUSIONS

Our 8-step protocol desensitization to ixekizumab was safe and effective enabling the patient to maintain the best therapeutical option for her. Our experience may be helpful for similar clinical cases where the therapeutic options are very limited and a disabling condition such axial spondyloarthritis is present, whenever a positive risk/ benefit took place and an informed consent were obtained.

## Acknowledgements

We thank the staff of the different sections and services for their invaluable collaboration, without which the development of this study would not have been possible.

## Conflict of interest statement

The authors report no proprietary or commercial interest in any product mentioned, concept discussed or personal relationships with other people or organizations that could influence their workhand conclusions in this article.

## Funding information

The authors report no potential conflicts of interest with any company's organizations whose products or services may be discussed in this article and a lack of financial source.

## REFERENCES

1. Pharmacoeconomic Review Report: Ixekizumab (Taltz): (Eli Lilly Canada Inc.): Indication: For the treatment of adult patients with active ankylosing spondylitis who have responded inadequately to, or are intolerant to conventional therapy. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 May. PMID: 33237678.
2. Griffiths CEM, Gooderham M, Colombel JF, Terui T, et al. Safety of Ixekizumab in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Data from 17 Clinical Trials with Over 18,000 Patient-Years of Exposure. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2022; 12 (6): 1431-1446. doi: 10.1007/s13555-022-00743-9.
3. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy* 2022; 77 (2): 357-377. doi: 10.1111/all.15032.
4. de la Varga-Martínez R, Gutiérrez-Fernández D, Foncubierta-Fernández A, Andrés-García JA, et al. Rapid subcutaneous desensitization for treatment of hypersensitivity reactions to etanercept in two patients with positive basophil activation test. *Allergol Int* 2017; 66 (2): 357-359. doi: 10.1016/j.alit.2016.09.002.
5. ALMuhizi F, De Las Vecillas-Sanchez L, Gilbert L, Copaescu AM, et al. Premedication Protocols to Prevent Hypersensitivity Reactions to Chemotherapy: a Literature Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022; 62 (3): 534-547. doi: 10.1007/s12016-022-08932-2.
6. Jimenez RB, Vera DG, Rivera-Díaz R, Cortijo-Cascajares S, et al. Successful subcutaneous desensitization in a patient with allergy to ixekizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (5): 1761-1762. doi: 10.1016/j.jaip.2017.12.036.
7. Bavbek S, Ataman Ş, Akıncı A, Castells M. Rapid subcutaneous desensitization for the management of local and systemic hypersensitivity reactions to etanercept and adalimumab in 12 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3 (4): 629-32. doi: 10.1016/j.jaip.2015.01.009.

## Anafilaxia por *Solanum betaceum*

### Anaphylaxis due to *Solanum betaceum*.

Berta Valor-Llácer,<sup>1,2</sup> Gaspar Dalmau-Duch,<sup>1,2,3</sup> Filip Skrabski,<sup>1,2</sup> Vanessa Gázquez-García<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitari Joan XXIII, Sección de Alergología, Tarragona, España.

<sup>2</sup> Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Tarragona, España.

<sup>3</sup> Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, España.

#### Correspondencia

Berta Valor Llácer

bvalorl.hj23.ics@gencat.cat

**Recibido:** 19-02-2024

**Aprobado:** 23-09-2024

**Publicado:** 30-03-2025

<https://doi.org/10.29262/ram.v72i1.1422>

#### ORCID

0009-0003-3557-1196

#### Resumen

**Antecedentes:** El tomate de árbol (*Solanum betaceum* o *Cyphomandra betaceae*), o tamarillo, pertenece a la familia de las solanáceas, ampliamente consumido en diferentes países de América Latina.

**Reporte de caso:** Paciente masculino de 43 años, natural de Ecuador, que sufrió dos episodios de anafilaxia sistémica luego de beber zumo de tamarillo, con tolerancia previa a éste en diversas ocasiones. El estudio alérgico evidenció positividad con la prueba de prick-prick a la piel y pulpa de tamarillo, y negatividad a otros tipos. El SDS-PAGE immunoblotting y Western Blot mostraron múltiples bandas, entre 14-75 kDa en la piel de tamarillo y 11-75 kDa en la pulpa. La prueba de ELISA reportó que el tamarillo tuvo inhibición contra sí mismo.

**Conclusiones:** De acuerdo con los resultados y la tolerancia a otros tipos de tomate, es posible que la proteína causante de reacción alérgica puede ser selectiva, por lo que el caso aquí expuesto supone el primero de sensibilidad a *Solanum Betaceum* (tamarillo).

**Palabras clave:** Tomate de árbol; Tamarillo; *Solanum betaceum*; Alergia; América Latina; Ecuador.

#### Abstract

**Background:** Tree tomato (*Solanum betaceum* or *Cyphomandra betaceae*) or tamarillo belongs to the Solanaceae family and is widely consumed in Latin American countries.

**Case report:** We report the case of a 43-year-old male from Ecuador who suffered two systemic anaphylaxis after drinking tamarillo juice, with previous tolerance to tamarillo on several occasions. Allergy study showed positivity in prick-prick to tamarillo peel and pulp and negativity to other types. SDS-PAGE immunoblotting with peel-pulp and Western Blot showed multiple bands between 14-75 kDa in tamarillo peel and 11-75 kDa in pulp. ELISA inhibition showed that tamarillo only inhibited itself.

**Conclusions:** Given the results and tolerance to other types of tomato, we believe that the causative protein could be selective, so we report the first case of primary sensitivity to *Solanum betaceum* (tamarillo).

**Keywords:** Tree tomato; Tamarillo; *Solanum betaceum*; Allergy; Latin America; Ecuador.

## ANTECEDENTES

Las solanáceas son una familia de plantas herbáceas, tan conocidas como la papa, o patata (*Solanum tuberosum*), berenjena (*Solanum melongena*), tomate (*Solanum lycopersicum*) y pimiento (*Capsicum*).<sup>1</sup>

El tomate (*Solanum lycopersicum*) es uno de los frutos más cultivados en todo el mundo, debido a su capacidad de adaptarse a diferentes condiciones climáticas. Los tomates se dividen en 13 especies de diferentes colores y tamaños; sin embargo, el rojo el más popular.<sup>1,2</sup>

El tamarillo, o tomate de árbol (*Solanum betaceum* o *Cyphomandra betaceae*), es un miembro de la familia *Solanaceae* que se consume en diferentes países de Latinoamérica.<sup>1-4</sup> El fruto tiene alto contenido en potasio y, vitaminas A, B, C y K, y dentro de sus beneficios destacan: reducción del colesterol y aporte de fibra. Por estas razones ha despertado interés en los últimos años como producto agrícola. Existen tres tipos conocidos en la región andina (rojo, amarillo y morado), que se consumen crudos o procesados: jugos, sopas, salsas, etc.

El tamarillo requiere un clima subtropical para su desarrollo y puede cultivarse en regiones donde se también se cultivan cítricos.<sup>1</sup> Los principales países productores son Ecuador y Colombia, y en los últimos años se ha incrementado hasta un 70%, notificándose como uno de los principales cultivos frutícolas interandinos. Actualmente se calcula una producción anual de 39,725 toneladas de tomate de árbol, de las que 30,500 toneladas se exportan y 8,600 se comercializan en estado fresco a nivel local y regional.<sup>5</sup>

En 2006, Vidal y colaboradores<sup>2</sup> describieron el primer caso de reacción anafiláctica por el consumo de tamarillo, en un paciente con exposición ocupacional (carpintero) a madera tropical (obeche), sospechándose sensibilización primaria a la madera tropical y posible reactividad cruzada con tamarillo.<sup>2</sup> Posteriormente, en 2011, Tiwari y su grupo<sup>4</sup> identificaron dos proteínas de unión a IgE del fruto del tamarillo (26 y 15 kDa, respectivamente) en el suero de un paciente alérgico al tamarillo.<sup>4</sup>

Hasta la fecha no se han descrito nuevas reacciones alérgicas a *Solanum betaceum*; sin embargo, en los últimos años pudo cambiar esta tendencia debido al incremento de su consumo.

## REPROTE DE CASO

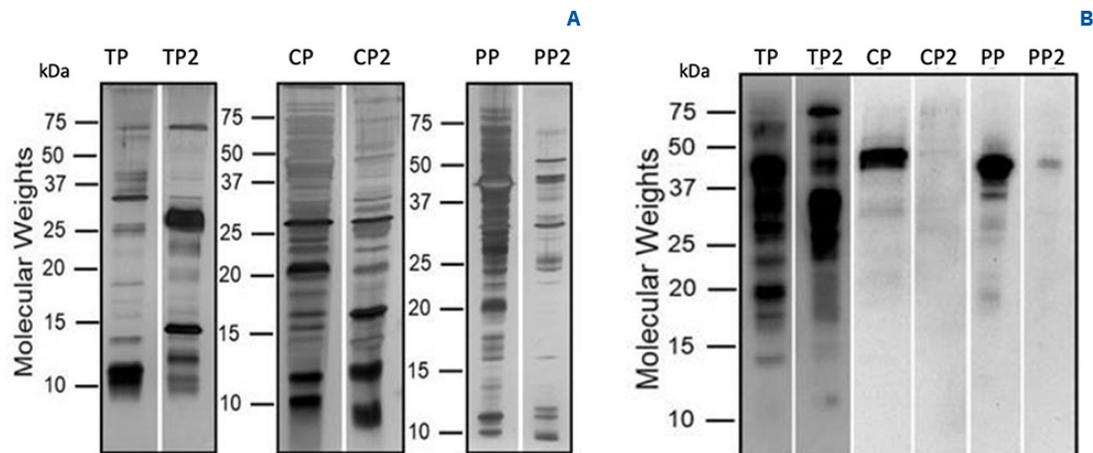
Paciente masculino de 43 años, originario de Ecuador, con antecedente médico de rinitis intermitente leve por hipersensibilidad a gramíneas, que sufrió dos reacciones anafilácticas sistémicas luego de beber zumo de tamarillo. Refirió no haber manifestado reacciones con otros alimentos y había tolerado la ingesta de tamarillo en múltiples ocasiones previas. Durante su atención en el servicio médico, posterior a la reacción alérgica, toleraba el consumo de los diferentes tipos de tomate: ensalada, Cherry y pera.

En el primer episodio manifestó vómito, diarrea y eritema generalizado 30 minutos posteriores a la ingesta de zumo de tamarillo, por lo que acudió al servicio de Urgencias, donde se le administraron antihistamínico y corticosteroides por vía intramuscular. Los resultados de laboratorio evidenciaron concentraciones elevadas de triptasa sérica (8.98 mg/L con triptasa basal de 2.4 mg/L).

En el segundo episodio tuvo angioedema, urticaria, vómito, disnea, desaturación e hipotensión después de beber 4 cervezas y un zumo de tamarillo, por lo que requirió la administración de adrenalina por vía intramuscular.

Debido a la sospecha de alergia al tamarillo se decidió llevar a cabo el estudio alergológico. Las pruebas cutáneas con aeroalérgenos comunes (polen, ácaros del polvo, moho, caspa de mascotas, látex) y alimentos resultaron positivos para el polen de hierba y de olivo. La prueba *prick by prick* con piel y pulpa de tamarillo resultó positiva, y para las diferentes variedades de *Solanum lycopersicum* (tomate de ensalada, pera y Cherry) negativa. El estudio *in vitro* (ImmunoCAP ISAC®, Thermofisher) demostró sensibilización genuina al polen de gramíneas y de olivo.

La inmunotransferencia SDS-PAGE y el Western Blot se llevaron a cabo en condiciones reductoras con la piel y pulpa de diferentes tipos de tomate (de árbol, cherry y pera), evidenciándose múltiples bandas que variaron entre 14 y 75 kDa en la piel de tamarillo y de 11-75 kDa en la pulpa. En la piel de tomate Cherry se reconocieron pesos moleculares de 46 a 48 kDa y en la piel de tomate pera de 37, 40 y 45 a 47 kDa. (**Figura 1**). El estudio ELISA mostró que el tamarillo solo se inhibía frente a sí mismo.



**Figura 1. A)** SDS-PAGE Immunoblotting. **B)** Western Blot.

TP: pulpa de tamarillo; TP2: piel de tamarillo; CP: pulpa de tomate Cherry; CP2: piel de tomate Cherry; PP: pulpa de tomate pera; PP2: piel de tomate pera.

## DISCUSIÓN

La producción de tamarillo o tomate de árbol (*Solanum betaceum*) se ha incrementado en los últimos años en Ecuador y Colombia, además de la exportación a nivel global, debido a sus características nutricionales.

Se han descrito casos de alergia a las solanáceas, en concreto al tomate o *Solanum lycopersicum*, actualmente descritas las proteínas de transferencia de lípidos, profilinas y PR-10 dentro de las moléculas causantes de las reacciones de hipersensibilidad.<sup>6,7,8</sup> Sin embargo, el tamarillo o *Solanum betaceum* no se reporta como un alérgeno común, por lo que existe escasa bibliografía al respecto.<sup>2,4</sup> Es por ello que el incremento de su consumo en los últimos años se ha relacionado con aumento de los casos de alergia alimentaria al tamarillo.

El caso aquí expuesto representa el primero con sensibilidad primaria a *Solanum betaceum* (tamarillo), en un paciente de nacionalidad Ecuatoriana, quien manifestó dos episodios de anafilaxia luego de la ingesta de zumo de tamarillo, sin antecedentes de reacción a otros alimentos y previa tolerancia a *Solanum betaceum*.

Puesto que el paciente ha tolerado diferentes variedades de tomate (pera, de ensalada y Cherry; tanto la piel como la pulpa) y considerando los resultados obtenidos del estudio *in vitro*, se descarta la implicación

de proteínas previamente descritas en *Solanum lycopersicum*. De esta forma, es posible que la proteína causante puede ser selectiva de *Solanum betaceum*.

## CONCLUSIONES

Se requieren investigaciones adicionales para identificar y caracterizar las proteínas sensibilizantes de *Solanum Betaceum* y la reactividad cruzada con otras frutas de la familia *Solanaceae*.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

## Financiamiento

Los autores declaran que no tener fuentes de financiación.

## REFERENCIAS

1. Włodarczyk K, Smolińska B, Majak I. Tomato Allergy: The Characterization of the Selected Allergens and Antioxidants of Tomato (*Solanum lycopersicum*). A Review. *Antioxidants* (Basel) 2022; 11 (4): 644. doi: 10.3390/antiox11040644
2. Vidal C, González-Quintela A, Rodríguez V, Armisén M, et al. Anaphylaxis to *Cyphomandra betacea* Sendth (tamarillo) in an

- obeche wood (*Triplochiton scleroxylon*) allergic patient. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96 (6): 870-3. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61352-X
3. Prohens J, Nuez F. The Tamarillo (*Cyphomandra betacea*). *Smal Fruits Rev* 2010; 1 (2): 43-68. [https://doi.org/10.1300/J301v01n02\\_06](https://doi.org/10.1300/J301v01n02_06)
  4. Tiwari R, Wolber FM. Identification of Tamarillo (*Cyphomandra betacea*) Allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (2): AB110. [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(10\)02384-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(10)02384-5/fulltext)
  5. Moreno-Miranda, et al. Cadena de valor en tomate de árbol (*Solanum lycopersicum*) en Ecuador. *Agron Mesoam* 2020; 31 (1): 13-29. <http://dx.doi.org/10.15517/am.v31i1.36887>
  6. Reche M, Pascual CY, Vicente J, Caballero T, et al. Tomato allergy in children and young adults: cross-reactivity with latex and potato. *Allergy* 2001; 56 (12): 1197-1201. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.00279.x
  7. Asero R, Mistrello G, Amato S. Anaphylaxis caused by tomato lipid transfer protein. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011; 43 (4): 125-126. <http://www.eurannallergyimm.com/content/journals-articles/241/volume-anaphylaxis-caused-tomato-lipid-transfer-638allasp1.pdf>
  8. Tomás-Pérez M, Hernández-Martín I, Fernández de Alba-Porcel I, Pagola MJ, et al. Alergia a vegetales pertenecientes a la familia de las solanáceas. *Rev Alerg Méx* 2019; 66 (3): 322-238. <https://doi.org/10.29262/ram.v66i3.608>

## A critical review of methodologies for evaluating annual direct medical costs of asthma management

### Evaluación crítica de los métodos para evaluar los costos médicos directos anuales del tratamiento del asma.

Hela Cherif,<sup>1</sup> Salma Mokaddem<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine of Tunis, University of Tunis El Manar, Tunis, Tunisia; Pulmonology Department, Internal Security Forces Hospital, Tunis, Tunisia.

#### Correspondence

Hela Cherif  
hela.cherif@fmt.utm.tn

**Received:** 14-05-2024

**Approved:** 13-09-2024

**Published:** 30-03-2025

<https://doi.org/10.29262/ram.v72i1.1416>

#### ORCID

Hela Cherif  
**0000-0002-2086-918X**  
Salma Mokaddem  
**0000-0002-7775-3073**

We read with interest the article by Cano-Salas et al,<sup>1</sup> who aim to determine the annual economic burden of the disease from an institutional perspective using GINA's recommended classification in a retrospective cohort of adults treated at Mexico City's Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). We value the authors' efforts. However, we would like to express our criticisms of the authors' work. The authors stated that they estimated the cost using INER's 2020 unitary costs, which correspond to the amounts charged to patients.

The distinction between cost and charge is critical in medical economics because it ensures the consistency of all analyses. Cost refers to the amount paid by the producer, usually a hospital, for resources used during the production process, such as outpatient visits and hospitalization. Charge, on the other hand, represents the fee levied on the consumer, typically the patient, for the institution to achieve financial equilibrium and solvency.<sup>2</sup> Given these inherent differences, actual resource consumption should serve as a cost metric.<sup>3</sup>

Direct cost allocation necessitates elaborate processes of identification, measurement, and valuation.<sup>4</sup> Direct costs are financial outlays for resources directly related to medical activities, and they are commonly classified as fixed or variable.<sup>2,5</sup> Fixed costs, such as rent and taxes, do not change regardless of activity level, whereas variable costs, such as supplies, rise in proportion to activity, with each additional patient incurring incremental variable costs.<sup>6</sup>

Given the complexities of cost estimation management, it is critical to grasp the subtle distinctions between cost and charge. Moving forward, an in-depth understanding of direct medical costs and allocation methodologies is required for accurate financial analysis and resource allocation in chronic disease management.

## REFERENCES

1. Cano-Salas MC, Miguel-Reyes JL, Sánchez-Trejo K, López-Estrada EC, et al. Economic burden assessment for the management of asthma patients at Mexico's National Institute for Respiratory Diseases. *Revista Alergia México* 2024; 71 (1): 12-22. <https://doi.org/10.29262/ram.v71i1.1279>
2. Ismail I, Wolff S, Gronfier A, Mutter D, et al. A cost evaluation methodology for surgical technologies. *Surg Endosc* 2015; 29 (8): 2423-32. doi: 10.1007/s00464-014-3929-4. Erratum in: *Surg Endosc* 2015; 29 (8): 2433.
3. Finkler SA. The distinction between cost and charges. *Ann Intern Med* 1982; 96 (1): 102-9. doi: 10.7326/0003-4819-96-1-102.
4. Christou CD, Athanasiadou EC, Tooulias AI, Tzamalís A, et al. The process of estimating the cost of surgery: providing a practical framework for surgeons. *Int J Health Plann Mgmt* 2022; 37 (4): 1926-1940. <https://doi.org/10.1002/hpm.3431>
5. Cherif H, Hamza F, Mokaddem S, Ayadi A, Hantous S. Cost analysis of a medical procedure using the full cost method: The example of a trans-thoracic scan-guided biopsy. *Tunis Med* 2023; 101 (08-09): 693-697.
6. Baker JJ, Baker RW. *Health Care Finance: Basic Tools for Non-financial Managers*. 4<sup>th</sup> ed. Burlington, Massachusetts: Jones & Bartlett Learning; 2014.